

JP1996059638A

1996-3-5

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】	(19) [Publication Office]
日本国特許庁(JP)	Japan Patent Office (JP)
(12)【公報種別】	(12) [Kind of Document]
公開特許公報(A)	Unexamined Patent Publication (A)
(11)【公開番号】	(11) [Publication Number of Unexamined Application]
特開平8-59638	Japan Unexamined Patent Publication Hei 8 - 59638
(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成8年(1996)3月5日	1996 (1996) March 5 days

Public Availability

(43)【公開日】	(43) [Publication Date of Unexamined Application]
平成8年(1996)3月5日	1996 (1996) March 5 days

Technical

(54)【発明の名称】	(54) [Title of Invention]
新規なヘテロ環誘導体又はその塩	NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVE OR ITS SALT
(51)【国際特許分類第6版】	(51) [International Patent Classification, 6th Edition]
C07D271/06	C07D271/06
A61K 31/41 ADP	A61K 31/41 ADP
31/415	31/415
31/42	31/42
31/425	31/425
C07D233/60 103	C07D233/60 103
233/64 103	233/64103
233/78	233/78
249/12 508	249/12508
257/04 B	257/04 B
263/44	263/44
277/34	277/34
285/08	285/08
【請求項の数】	[Number of Claims]
8	8
【出願形態】	[Form of Application]
OL	OL

【全頁数】	[Number of Pages in Document]
26	26
Filing	
【審査請求】	[Request for Examination]
未請求	Unrequested
(21)【出願番号】	(21) [Application Number]
特願平6-202503	Japan Patent Application Hei 6 - 202503
(22)【出願日】	(22) [Application Date]
平成6年(1994)8月26日	1994 (1994) August 26 days
Parties	
Applicants	
(71)【出願人】	(71) [Applicant]
【識別番号】	[Identification Number]
000006677	000006677
【氏名又は名称】	[Name]
山之内製薬株式会社	YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DB 69-055-2690)
【住所又は居所】	[Address]
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号	Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi 2-3-11
Inventors	
(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
新形 邦宏	New shape Kuni Hiroshi
【住所又は居所】	[Address]
埼玉県上尾市中分2丁目287	Saitama Prefecture Ageo City Nakawake 2 -Chome 287
(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
高橋 工	Takahashi manufacture
【住所又は居所】	[Address]
茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミー筑波 210号	Ibaraki Prefecture Tsukuba City Ninomiya 2 - 5 - 9 roomy Tsukuba 210 number
(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
丸山 龍也	Maruyama Tatsuya
【住所又は居所】	[Address]
茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミー筑波 210号	Ibaraki Prefecture Tsukuba City Ninomiya 2 - 5 - 9 roomy Tsukuba 210 number

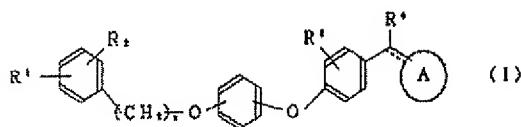
311号	Tsukuba 311 number
(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
鈴木 貴之	Suzuki Takayuki
【住所又は居所】	[Address]
茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミー筑波 223号	Ibaraki Prefecture Tsukuba City Ninomiya 2 - 5 - 9 roomy Tsukuba 223 number
(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
恩田 健一	Onda Kenichi
【住所又は居所】	[Address]
茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミー筑波 407号	Ibaraki Prefecture Tsukuba City Ninomiya 2 - 5 - 9 roomy Tsukuba 407 number
(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
紺谷 徹	Konya Tetsu
【住所又は居所】	[Address]
茨城県つくば市松代3丁目24番地 4-603	Ibaraki Prefecture Tsukuba City Matsushiro 3-Chome 244 - 603
(72)【発明者】	(72) [Inventor]
【氏名】	[Name]
野城 修	Yashiro learning/repairing
【住所又は居所】	[Address]
茨城県竜ヶ崎市長山6-15-9	Ibaraki Prefecture Ryugasaki City Nagayama 6 - 15 - 9

Agents

(74)【代理人】	(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]
【弁理士】	[Patent Attorney]
【氏名又は名称】	[Name]
長井 省三 (外1名)	Nagai Shozo (1 other)

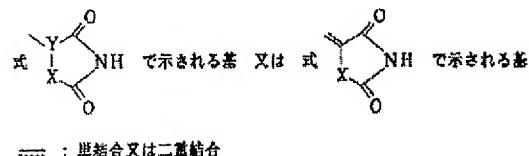
Abstract

(57)【要約】	(57) [Abstract]
【構成】	[Constitution]
下記一般式(I)で示されるヘテロ環誘導体又は その塩	heterocyclic derivative or its salt which is shown with below-mentioned General Formula (I)
【化 1】	[Chemical Formula 1]



(上式中の各記号は、各々下記の意味を有する。A 環基:イミダゾリル基、テトラゾリル基。)

【化 2】



R¹:水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、式-CH₂-NHCONH-COOR⁵で示される基又は式-CH=N-OHで示される基、R²、R³:同一又は異なる水素原子又はハロゲン原子、R⁴:水素原子又は水酸基、R⁵:水素原子又は低級アルキル基、X:酸素原子、硫黄原子又は式-NH-で示される基、Y:窒素原子又は

【化 3】



で示される基、n:0 又は 1)

【効果】

インスリン感受性増強作用に基く血糖低下作用を有し、抗糖尿病剤等として有用である。

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(I)で示されるヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化 1】

(Each signal in above equation has each below-mentioned meaning. A ring basic:imidazolyl group, tetrazolyl group,)

[Chemical Formula 2]

R¹: hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, hydroxy lower alkyl group, lower alkoxy group, trifluoromethyl group, nitro group, carboxyl group, lower alkoxy carbonyl group, system group or formula which is shown with -CH₂-NHCONH-COOR⁵ the group, R², R³: alike or different hydrogen atom or halogen atom, R⁴: hydrogen atom or hydroxy group, R⁵: hydrogen atom or lower alkyl group, X: oxygen atom, sulfur atom or formula which is shown with -CH=N-OH group, Y: nitrogen atom which is shown with -NH- or

[Chemical Formula 3]

So group, n: 0 or 1) which is shown

[Effect(s)]

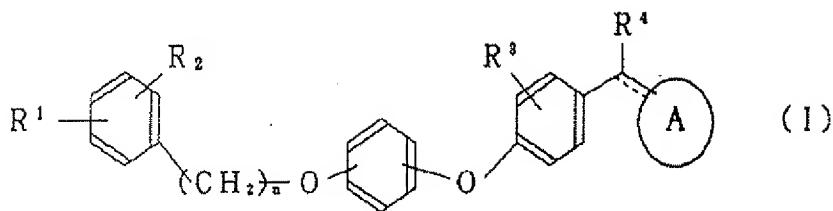
It possesses hypoglycemic action which is based on insulin sensitivity strengthening activity, it is useful as antidiabetes agent etc.

[Claim(s)]

[Claim 1]

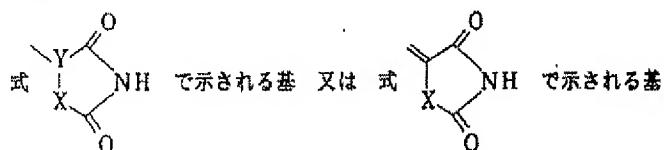
heterocyclic derivative which is shown with below-mentioned General Formula (I) or the pharmacologically acceptable salt.

[Chemical Formula 1]



(上式中の各記号は、各々下記の意味を有する。A 環基:イミダゾリル基、テトラゾリル基。)

【化 2】



— : 単結合又は二重結合

R¹: 水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、式-CH₂-NHCONH-COOR⁵で示される基又は式-CH=N-OHで示される基、R²,R³: 同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子、

R⁴: 水素原子又は水酸基、

R⁵: 水素原子又は低級アルキル基、

X: 酸素原子、硫黄原子又は式-NH-で示される基、Y: 窒素原子又は

【化 3】



で示される基、

n: 0 又は 1)

【請求項 2】

A 環基がテトラゾリル基である請求項 1 記載のヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

A 環基が式

【化 4】

(Each signal in above equation has each below-mentioned meaning. A ring basic: imidazolyl group, tetrazolyl group.)

[Chemical Formula 2]

R¹: hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, hydroxy lower alkyl group, lower alkoxy group, trifluoromethyl group, nitro group, carboxyl group, lower alkoxy carbonyl group, system group or formula which is shown with -CH₂-NHCOONH-COOR⁵ the group, R²,R³: alike or different hydrogen atom or halogen atom, which is shown with -CH=N-OH

R⁴: hydrogen atom or hydroxy group,

R⁵: hydrogen atom or lower alkyl group,

X: oxygen atom, sulfur atom or formula group, Y: nitrogen atom which is shown with -NH- or

[Chemical Formula 3]

So group, which is shown

n: 0 or 1)

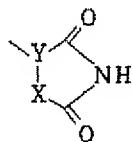
[Claim 2]

heterocyclic derivative which is stated in Claim 1 where A ring basis is tetrazolyl group or pharmacologically acceptable salt.

[Claim 3]

A ring basis system

[Chemical Formula 4]



で示される基であり、X が酸素原子であり、且つ Y が窒素原子である請求項 1 記載のヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^1 が水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、式 $-CH_2-NHCONH-COOR^5$ で示される基又は式 $-CH=N-OH$ で示される基である請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項記載のヘテロ環誘導体又はその塩。

【請求項 5】

R^1 がトリフルオロメチル基である請求項 4 記載のヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]テトラゾール又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬、特に血糖低下剤(インスリン感受性増強剤)として有用な新規なヘテロ環誘導体及びその製薬学的に許容される塩、並びにそれらを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

So with group which is shown, X being oxygen atom, heterocyclic derivative which is stated in Claim 1 where at same time Y is the nitrogen atom or pharmacologically acceptable salt.

[Claim 4]

R^1 hydrogen atom, lower alkyl group, trifluoromethyl group, nitro group, carboxyl group, lower alkoxy carbonyl group, system group or formula which is shown with $-CH_2-NHCONH-COOR^5$ heterocyclic derivative or its salt, which is stated in any one claim of Claim 1 to 3 which is a group which is shown with $-CH=N-OH$

[Claim 5]

heterocyclic derivative which is stated in Claim 4 where R^1 is trifluoromethyl group or pharmacologically acceptable salt.

[Claim 6]

2 - {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } - 1, 2 and 4 -oxa diazo lysine-3,5-dion or pharmacologically acceptable salt.

[Claim 7]

5 - {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } tetrazole or pharmacologically acceptable salt.

[Claim 8]

2 - {4 - (3 -benzyloxy phenoxy) benzyl } - 1, 2 and 4 -oxa diazo lysine-3,5-dion or pharmacologically acceptable salt.

[Description of the Invention]

【0001】

[Field of Industrial Application]

this invention regards useful novel heterocyclic derivative and its pharmacologically acceptable salt, and medicine composition whichcontains those medicine and especially hypoglycemic agent (insulin sensitivity promotor) as.

【0002】

[Prior Art]

現在、糖尿病の治療剤として臨牀上使用されている合成血糖低下剤はスルホニルウレア剤とビグアニド剤である。

しかし、ビグアニド剤は、乳酸アシド・シスを惹起するので、その適用に制限があり、稀にしか用いられていない。

一方、スルホニルウレア剤は、血糖低下作用が確実で副作用も非常に少いが、ときとして低血糖症をひき起こすことがあり、使用に当り充分な注意を払う必要があった。

【0003】

近年に至り、末梢組織におけるインスリン感受性を高めて血糖低下作用を示すインスリン感受性増強剤が上記合成血糖低下剤に代りうるものとして注目されている。

【0004】

このような情況下、本発明者等は、先にビスオキサ又はチアソリジン誘導体に優れたインスリン感受性増強作用を有することを見出し、特許出願した〔国際公開 93/03021 号パンフレット(1993)参照(以下、引例 1 と略記する。)〕。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

従来、上記の如く種々の研究がなされてきたが、現在においてもなお、優れた新規インスリン感受性増強剤の創製は、医療上の重要な課題である。

【0006】

本発明者等は、インスリン感受性増強作用を有する新規化合物について鋭意研究した結果、本発明を完成した。

【0007】

【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明は、下記一般式(I)で示される新規なヘテロ環誘導体に関する。

【0008】

【化 5】

Synthetic hypoglycemic agent which on clinic is used presently, as therapeutic agent of diabetes is sulfonyl urea agent and biguanide agent.

But, because biguanide agent causes lactic acidosis, there is restriction in the application, is used only rarely.

On one hand, sulfonyl urea agent, hypoglycemic action being secure, side effect is very little, but hypoglycemia is pulled up as time, was, at the time of use, was necessary to pay satisfactory attention.

【0003】

Reaching up to recent years, raising insulin sensitivity in peripheral tissue, it is observed as those which insulin sensitivity promotor which shows hypoglycemic action can substitute to above-mentioned synthetic hypoglycemic agent.

【0004】

TRANSLATION STALLED this inventor bis oxa thiazolidine derivative insulin sensitivity strengthening activity patent application 1993 Below, citation 1 you briefly describe. International Patent Publication 93/03021 number pamphlet 謹 reference 謹

【0005】

【Problems to be Solved by the Invention】

But until recently, as though it is a description above, you did various research, in presently furthermore, new preparation of novel insulin sensitivity promotor which is superior is important problem with respect to medical care.

【0006】

this inventor etc, result of diligent research, completed this invention concerning the novel compound which possesses insulin sensitivity strengthening activity.

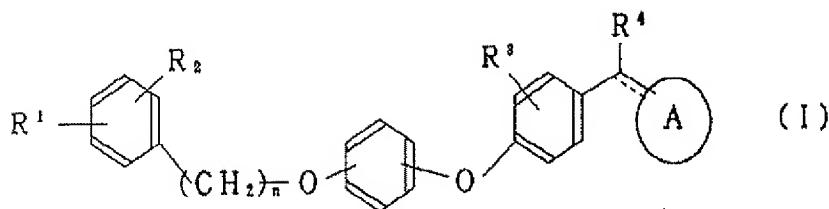
【0007】

【Means to Solve the Problems】

namely, this invention regards novel heterocyclic derivative which is shown with below-mentioned General Formula (I).

【0008】

【Chemical Formula 5】



【0009】

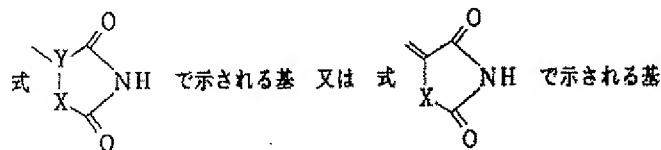
(上式中の各記号は、各々下記の意味を有する。)

【0010】

A 環基:イミダゾリル基、テトラゾリル基、

【0011】

【化 6】



— : 単結合又は二重結合

【0012】

R¹:水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、式-CH₂-NHCONH-COOR⁵で示される基又は式-CH=N-OHで示される基、

R²,R³:同一又は異なる水素原子又はハロゲン原子、

R⁴:水素原子又は水酸基、

R⁵:水素原子又は低級アルキル基、

X:酸素原子、硫黄原子又は式-NH-で示される基、Y:窒素原子又は

【0013】

【化 7】



【0014】

で示される基、

【0009】

(Each signal in above equation has each below-mentioned meaning.)

【0010】

A ring basic: imidazolyl group, tetrazolyl group,

【0011】

【Chemical Formula 6】

【0012】

R¹: hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, hydroxy lower alkyl group, lower alkoxy group, trifluoromethyl group, nitro group, carboxyl group, lower alkoxy carbonyl group, system group or formula which is shown with -CH₂-NHCONH-COOR⁵ the group, which is shown with -CH=N-OH

R²,R³: alike or different hydrogen atom or halogen atom,

R⁴: hydrogen atom or hydroxy group,

R⁵: hydrogen atom or lower alkyl group,

X: oxygen atom, sulfur atom or formula group, Y: nitrogen atom which is shown with -NH- or

【0013】

【Chemical Formula 7】

【0014】

So group, which is shown

n:0 又は 1)

本発明化合物は、前記引例 1 記載の化合物が連結基を介し、その双方にヘテロ環基が結合したビス体であるのに対し、連結基を介し、その片方にヘテロ環基(一般式(I)中の A 環基)が結合し、他の方には非環基(一般式(I)中の R¹)が結合している点に化学構造上の特徴を有する新規化合物である。

【0015】

以下、本発明化合物につき詳述する。

【0016】

なお、本明細書の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

【0017】

従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、又、「ヒドロキシ低級アルキル基」は上記「低級アルキル基」の任意の 1 又は 2 個以上の水素原子が水酸基で置換された基を意味する。

【0018】

また、「低級アルコキシ基」としては、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

【0019】

「低級アルコキカルボニル基」としては、メキ

n: 0 or 1)

compound which is stated in aforementioned citation 1 through the connecting group, through connecting group vis-a-vis being a bis compound which heterocyclic group connects to both parties of that, heterocyclic group (A ring basis in General Formula (I)) connects the compound of this invention, to one side, it is a novel compound which possesses feature on the chemical structure in point which other things non- ring group (R¹ in General Formula (I)) has connected on one hand.

【0015】

You detail below, concerning the compound of this invention.

【0016】

Furthermore, if as for term which becomes "lower" at time of defining General Formula of this specification, there is not especially notice, the carbon number means carbon chain of straight chain or branched of 1 to 6.

【0017】

Therefore, "lower alkyl group" as, you can list for example methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t-butyl basis, pentyl group, isopentyl group, neopentyl group, t-butyl group, 1- methyl butyl group, 2- methyl butyl group, 1, 2-dimethyl propyl basis and hexyl group, isohexyl group, 1- methyl pentyl group, 2- methyl pentyl group, 3- methyl pentyl group, 1, 1- dimethylbutyl group, 1, 2-dimethylbutyl group, 1, 3-dimethylbutyl group, 2, 2-dimethylbutyl group, 2, 3-dimethylbutyl group, 3-3-dimethylbutyl group, 1- ethyl butyl group, 2- ethyl butyl group, 1, 1, 2- trimethyl propyl group, 1, 2, 2- trimethyl propyl group, 1- ethyl-1- methyl propyl group, 1- ethyl-2-methyl propyl group etc concretely, also, "hydroxy lower alkyl group" 1 or 2 of option of the above-mentioned "lower alkyl group" means group where hydrogen atom above is substituted with hydroxy group.

【0018】

In addition, methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy group, butoxy group, isobutoxy group, s-butoxy group, t-butoxy group, pentyloxy (amyloxy) basis, isopentyl oxy basis and t-pentyloxy group, neopentyl oxy basis, you can list 2-methyl butoxy group, 1, 2-dimethyl propoxy group, 1- ethyl propoxy group, hexyloxy group etc "lower alkoxy group" as.

【0019】

"lower alkoxy carbonyl group" As, you can list with alcohol

シカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等炭素数1乃至6個の直鎖又は分歧状のアルコールと、カルボキシ基とでエステル形成された基が挙げられる。

【0020】

「ハロゲン原子」としては具体的には例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0021】

本発明化合物(I)中、オキサジアゾリジン環を有する化合物は、その環に酸性プロトンを有するので、塩基との塩を形成しうる。

本発明には、化合物(I)の製薬学的に許容される塩が含まれ、かかる塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムなどの三価金属などの無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチンなどの有機塩基との塩が挙げられる。

【0022】

本発明化合物のA環基の種類によっては互変異性体が存在する。

また、置換基の種類によっては、二重結合あるいは不齊炭素原子を有する場合があり、それらの存在に基づき幾何異性体や光学異性体が存在する。

本発明には、これら異性体の単離されたもの及び混合物の全てが含まれる。

【0023】

更に、本発明化合物(I)やその塩は、水和物、各種の溶媒和物として、あるいは結晶多形の物質として単離される場合があり、本発明にはこれら水和物、エタノール和物などの製薬学的に許容される種々の溶媒和物あるいは結晶多形の物質も含まれる。

and carboxyl of straight chain or branched of the carbon number 1 to 6 basis which such as methoxycarbonyl group, ethoxy carbonyl group, propoxy carbonyl group, isopropoxy carbonyl group, butoxy carbonyl group, isobutoxy carbonyl group, s-butoxy carbonyl group, t- Bu ibis ti carbonyl group the ester formation is done, pentyloxy carbonyl group, isopentyl oxy carbonyl group, neopentyl oxy carbonyl group, t- pentyloxy carbonyl group and hexyloxy carbonyl group.

[0020]

"halogen atom" As you can list for example fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom etc concretely.

[0021]

Because in the compound of this invention (I), compound which possesses oxa diazo lysine ring has the acidic proton in that ring, it can form salt of base.

pharmacologically acceptable salt of compound (I) is included in this invention, salt, methylamine, ethylamine, dimethyl amine and diethylamine, trimethyl amine of lithium, sodium, potassium or other alkali metal, magnesium, calcium or other alkaline earth metal, aluminum or other trivalent metal or other inorganic base, can list salt of triethylamine, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, cyclohexylamine, lysine, ornithine or other organic base asthis salt.

[0022]

With kind of A ring basis of the compound of this invention tautomer exists.

In addition, with kind of substituent, there are times when it possesses double bond or asymmetric carbon atom, enantiomer and optical isomer exist on thebasis of those existence.

all of thing and mixture where these isomer are isolated is included in this invention.

[0023]

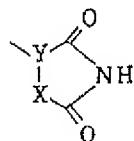
Furthermore, the compound of this invention (I) and its salt are times when it is isolated as hydrate, various solvent affinitive substance, or as crystal multiform substance, also these hydrate, ethanolphilic substance or other make pharmacologically acceptable various solvent affinitive substance or crystal multiform substance are included in this invention.

[0024]

本発明化合物中、特に好ましい化合物としては、A 環基がテトラゾリル基又は式

[0025]

【化 8】



[0026]

で示される基(X:酸素原子、Y:窒素原子)である化合物が挙げられ、更に好ましい化合物としては R¹ が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、式-CH₂-NHCONH-COOR⁵ で示される基又は式-CH=N-OH で示される基である化合物が挙げられ、中でも R¹ がトリフルオロメチル基である化合物が好ましい。

[0027]

更に至適な化合物としては、以下の化合物が例示される。

[0028]

(1)2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

[0029]

(2)5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]テトラゾール又はその製薬学的に許容される塩。

[0030]

(3)2-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン又はその製薬学的に許容される塩。

[0031]

(製造法)本発明化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して合成できる。

以下にその代表的な製法を例示する。

[0032]

[0024]

In the compound of this invention, especially as desirable compound, A ring basis tetrazolyl group or system

[0025]

[Chemical Formula 8]

[0026]

So you can list compound which is a group (X: oxygen atom, Y: nitrogen atom) which is shown, is shown with hydrogen atom, lower alkyl group, hydroxy lower alkyl group, trifluoromethyl group, nitro group, carboxyl group, lower alkyl oxycarbonyl group, system -CH₂-NHC(=O)ONH-COOR⁵ group or formula which compound which is a group which is shown with -CH=N-OH you can list R¹ furthermore as desirable compound, compound where R¹ is the trifluoromethyl group is desirable even among them.

[0027]

Furthermore compound below is illustrated as optimum compound.

[0028]

(1) 2 - {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } - 1, 2 and 4 -oxa diazo lysine-3,5-dion or pharmacologically acceptable salt.

[0029]

(2) 5 - {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } tetrazole or pharmacologically acceptable salt.

[0030]

(3) 2 - {4 - (3 -benzyloxy phenoxy) benzyl } - 1, 2 and 4 -oxa diazo lysine-3,5-dion or pharmacologically acceptable salt.

[0031]

As for (production method) the compound of this invention, making use of feature which is based on the basic backbone or kind of substituent, applying various synthetic method, it can synthesize.

representative production method is illustrated below.

[0032]

第1製法

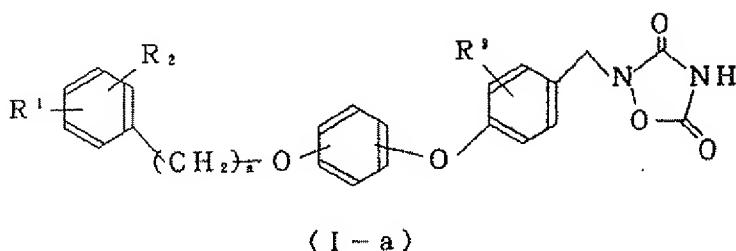
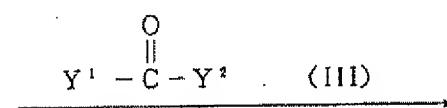
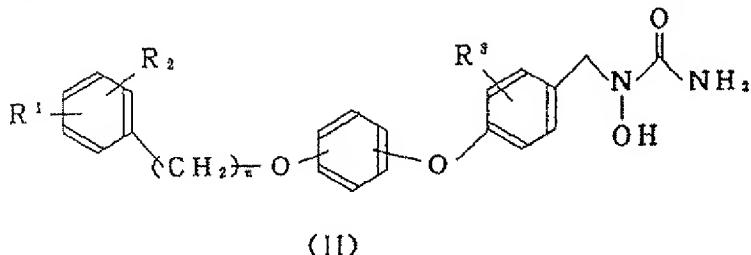
first production method

【0033】

[0033]

【化9】

[Chemical Formula 9]



【0034】

(式中、R¹、R²、R³ 及び n は前記の意味を有し、Y¹ 及び Y² は同一又は異って、ハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基又はアリールオキシ基を意味する。)

本発明化合物(I)中、オキサジアゾリル基を有する化合物(I-a)は一般式(II)で示される(N-カルバモイル-N-ヒドロキシアミノメチル)誘導体と、一般式(III)で示されるカルボニル化合物とを反応させることにより製造できる。

【0035】

ここに、化合物 Y¹ 及び Y² が示すハロゲン原子としては前記のものが挙げられ、アルコキシ基としては特に低級アルコキシ基のみに限定されるものではないが、通常メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基が用いられる。

アリールオキシ基、アラルキルオキシ基は、芳香族炭素環オキシ基、芳香族炭素環アルコキ

【0034】

(In Formula, R¹、R²、R³ and n have meaning description above, Y¹ and Y² mean identical or different, halogen atom, alkoxy group, aralkyloxy group or aryloxy group.)

In the compound of this invention (I), compound (I-a) which possesses oxadiazolyl group can produce (N-carbamoyl-N-hydroxy aminomethyl) derivative which is shown with General Formula (II) and carbonyl compound which is shown with general formula (III) by reacting.

【0035】

Here, you can list aforementioned ones as halogen atom which compound Y¹ and Y² show, as alkoxy group it is not something where is limited in only especially lower alkoxy group. Usually, it can use methoxy group, ethoxy group or other lower alkoxy group.

aryloxy group, aralkyloxy group is not limited, if it is a aromatic carbon ring oxy group, aromatic carbon ring

シ基であれば特に限定されないが、フェノキシ基あるいはベンジルオキシ基などが一般的である。

【0036】

反応は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシタン(モノグリム)、ビス(2-メトキシエチル)エーテル(ジグリム)、メタノール、エタノール、セロソルブ(商品名・2-エトキシエタノール)、メチルセロソルブ(商品名・2-メトキシエタノール)、ジメチルスルホキシド、スルホラン等反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、化合物(II)とこれに対し等モル乃至過剰モルの化合物(III)とを、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基の存在下、0 deg C 乃至 150 deg C の温度条件下に行うのが有利である。

【0037】

なお、原料化合物(II)は、下記反応式で示されるように、

1) 対応するベンズアルデヒド化合物(IV)を還元、ハロゲン化してハロゲノメチル化合物(V)とし、これに保護ヒドロキシ尿素を反応させて、得られるN-保護ヒドロキシ-N-カルバモイルアミノメチル化合物(VI)から保護基を除去するか、または

2) 対応するベンズアルデヒド化合物(IV)とヒドロキシルアミン及び還元剤との還元的アミノ化により得られるヒドロキシアミノメチル化合物(VII)に酸触媒存在下シアン酸又はイソシアン酸を反応させることにより容易に入手できる。

【0038】

【化 10】

alkoxy group, especially. phenoxy group or benzyloxy group etc is general.

[0036]

As for reaction, tetrahydrofuran, diethyl ether, diisopropyl ether, dioxane, dimethoxyethane (Monogly Δ), bis (2-methoxyethyl) ether (diglyme), methanol, ethanol, cellosolve (tradename * 2-ethoxy ethanol), methyl cellosolve (tradename * 2-methoxy ethanol), compound (III) of equimole to excess mole, it is profitable in reactions such as dimethyl sulfoxide, sulfolane inactive organic solvent or in mixed solvent of these, compound (II) with vis-a-vis this to do under existing of preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide or other base and under temperature condition of 0 deg C to 150 deg C.

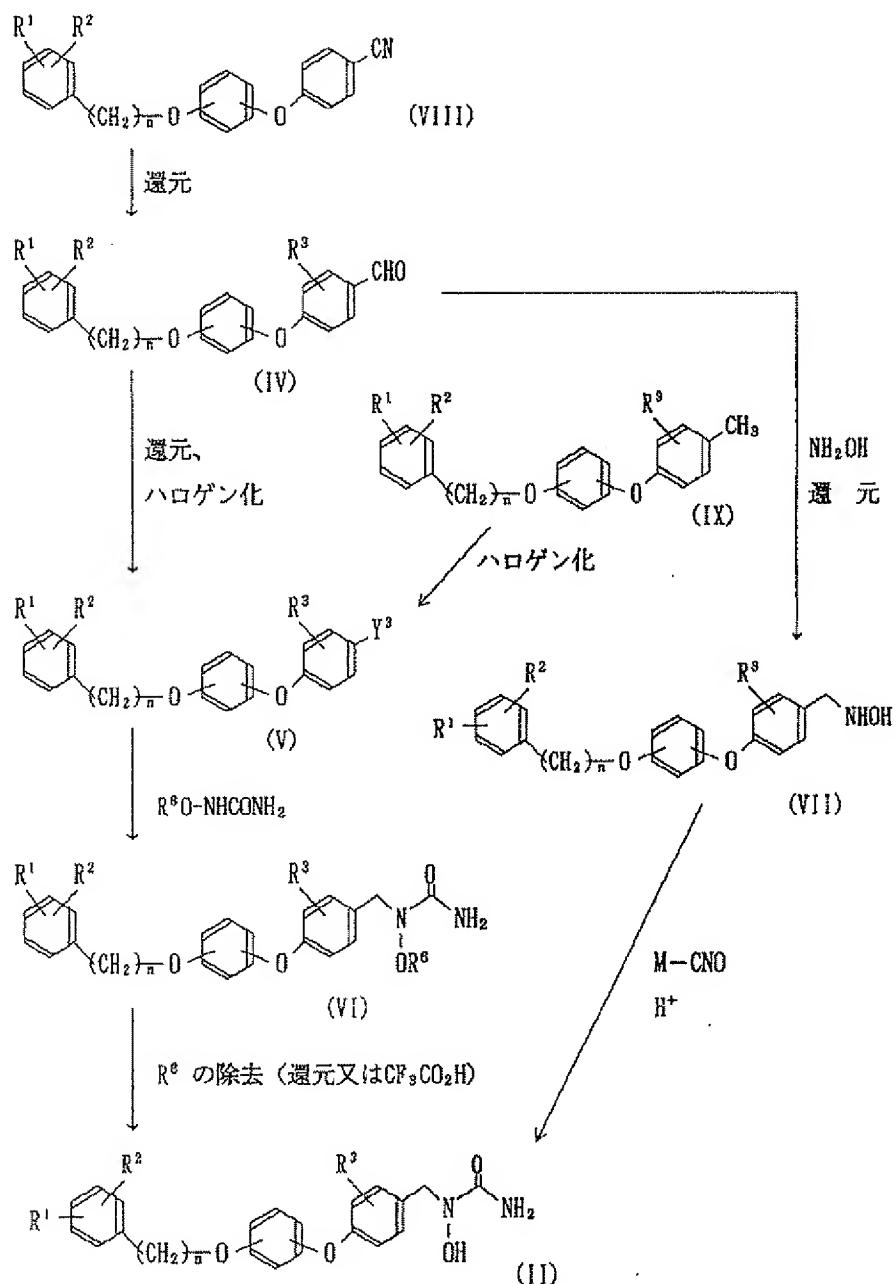
[0037]

Furthermore, as for starting material compound (II), as shown with below-mentioned reaction scheme,

- 1) It reduces benzaldehyde chemical compound (IV) which corresponds, the halogenation does and halogenomethyl compound (V) with does, protective hydroxy urea reacting, it removes protecting group from N- protective hydroxy-N-carbamoyl aminomethyl compound (VI) which is acquired in this or, or
- 2) Under acid catalyst existing cyanate or isocyanate can be procured easily in hydroxy aminomethyl compound (VII) which is acquired benzaldehyde chemical compound which corresponds (IV) with by reductive amination of hydroxylamine and reductant by reacting.

[0038]

[Chemical Formula 10]



【0039】

(式中、 R^1, R^2, R^3 及び n は前記の意味を有し、 Y^3 はハロゲン原子を、 R^6 は容易に除去できる水酸基の保護基を、 M はアルカリ金属を意味する。)

【0039】

(In Formula, R^1, R^2, R^3 and n have meaning description above, as for Y^3 halogen atom, as for R^6 protecting group of the hydroxy group which can be removed easily, as for M mean alkali metal.)

ここに、ハロゲン原子やアルカリ金属は前記のものを意味し、水酸基の保護基としてはベンジル基、p-メトキシベンジル基の如きアラルキル基、tert-ブチル基の如き低級アルキル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基の如きアシル基など容易に除去できる水酸基の保護基が挙げられる。

【0040】

各工程の反応は常法を適用して実施することができる。

例えば、ベンズアルデヒド化合物(IV)からハログノメチル化合物(V)を製造する反応は、好ましくはメタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類やこれらの混合溶媒など反応に不活性な有機溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなど-CHOより-CH₂OHを製造する際常用される還元剤を用いて還元し、これにハロゲン化水素などのハロゲン化剤を作用させることにより行なわれる。

また、化合物(V)よりN-(保護ヒドロキシ)-N-カルバモイルアミノメチル化合物を製造する反応は、ジメチルホルムアミドなどN-アルキル化反応で常用の反応に不活性な有機溶媒中、好ましくは水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどのN-アルキル化反応で常用の塩基の存在下に化合物(V)と保護ヒドロキシ尿素とを作用させることにより行なわれる。

さらに、保護基の脱離は、保護基の種類によって異なるが、トリフルオロ酢酸など水酸基保護基脱離に常用される酸で処理するか、ベンジル基などの保護基のときはPd-Cなどの触媒下接触還元するなど還元によって保護基を脱離させることにより行なわれる。

【0041】

また、化合物(IV)からヒドロキシアミノメチル化合物(VII)を製造する反応は、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類などの有機溶媒又は水あるいはこれらの混合溶媒など反応に不活性な溶媒中、必要により酢酸ナトリウム、p-トルエンスルホン酸などの触媒の存在下に、また必要により共沸脱水装置や脱水剤を用いて、化合物(IV)とヒドロキシルアミン又はその塩と作用させ、生成するヒドロキシイミノアルキル基をボラン-ピリジン錯体、水素化ホウ素ナトリウム等還元的アミノ化に常用される還元剤により還元することによって行なわれる。

Here, halogen atom and alkali metal mean aforementioned ones, lower alkyl group, acetyl group, trifluoroacetyl basis like aralkyl group, t-butyl basis like benzyl group, p-methoxy benzyl group as protecting group of the hydroxy group and acyl group etc like benzyloxycarbonyl group can list protecting group of hydroxy group which can be removed easily.

【0040】

Applying conventional method, it can execute reaction of each step.

Reaction which produces halogenomethyl compound (V) from for example benzaldehyde chemical compound (IV), when in inactive organic solvent, sodium borohydride etc -CHO compared to producing -CH₂OH in reaction such as preferably methanol or other alcohols, tetrahydrofuran or other ethers and these mixed solvent, reduces making use of reductant which is regularly used, is done hydrogen halide or other halogenating agent in this by operating.

In addition, compound (V) from N-(Protective hydroxy) reaction which produces -N-carbamoyl aminomethyl compound, with N-alkylation reaction such as dimethylformamide in usual reaction in the inactive organic solvent, with preferably sodium hydride, potassium carbonate or other N-alkylation reaction compound (V) with is done protective hydroxy urea under existing of usual base by operating.

Furthermore, removal of protecting group, it differs in kind of the protecting group, but it treats with acid which such as trifluoroacetic acid to hydroxy group protecting group removal is regularly used, or catalytic reduction under Pd-C or other catalyst such as it does the time of benzyl group or other protecting group removal does protecting group with reduction.

【0041】

In addition, as for reaction which produces hydroxy aminomethyl compound (VII) from the compound (IV), under existing of sodium acetate, p-toluenesulfonic acid or other catalyst, compound (IV) with hydroxylamine or that salt operating in reaction such as these mixed solvent in addition making use of azeotropic boiling dewatering equipment and drying agent in accordance with necessary, methanol, ethanol or other alcohols, benzene, toluene, xylene or other aromatic hydrocarbons or other organic solvent or water or in inert solvent, in accordance with necessary, It is done hydroxy imino alkyl group which it forms is reduced with reductant which such as borane-pyridine complex, sodium borohydride to reductive amination is regularly used by .

ヒドロキシイミノアルキル基は特に単離せずに還元工程に付すこともできる。

【0042】

化合物(VII)から化合物(II)を製造する反応は、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類などの反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、塩酸などの酸触媒の存在下に、化合物(VII)にシアン酸アルカリ金属を作用させることにより行なわれる。

【0043】

なお、ベンズアルデヒド化合物(IV)は、対応するフェノール類に例えば4-フルオロベンズアルデヒドを塩基の存在下に作用させるエーテル化により、あるいは対応するニトリル化合物(VIII)を、ジイソブチルアルミニウムハイドライドなどの還元剤で還元するなど、種々の方法を適用して製造される。

また、ハロゲノメチル化合物(V)は、例えばトリル化合物(IX)を原料とするときは、これにハロゲン化剤を作用させることによって製造することもできる。

【0044】

第2製法

【0045】

【化11】

hydroxy imino alkyl group especially without isolating it attaches on reduction step and can do also thing.

【0042】

Reaction which produces compound (II) from compound (VII), in methanol, ethanol or other alcohols, tetrahydrofuran or other ethers or other reaction inactive organic solvent or in mixed solvent of these and under existing of the hydrochloric acid or other acid catalyst, is done cyanide alkali metal in compound (VII) by operating.

【0043】

Furthermore, benzaldehyde chemical compound (IV) is produced or nitrile compound (VIII) which corresponds, is reduced with diisobutyl aluminum hydride or other reductant for example 4-fluoro benzaldehyde with the etherification which operates under existing of base in phenols which corresponds, such as, applying various methods.

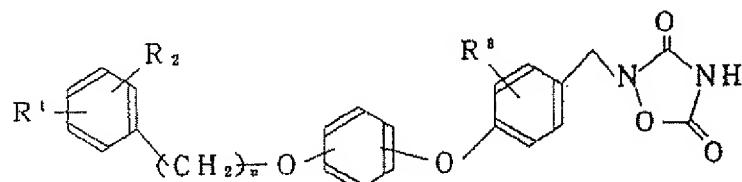
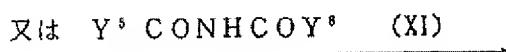
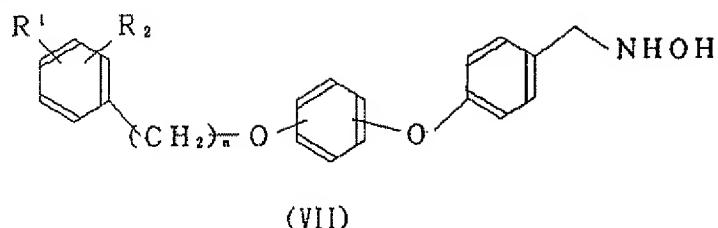
In addition, halogenomethyl compound (V), when designating for example tolyl compound (IX) as starting material, can also produce halogenating agent in this it operates with.

【0044】

second production method

【0045】

【Chemical Formula 11】



(I-a)

【0046】

(式中、R¹、R²、R³ 及び n は前記意味を有し、Y⁴ はハロゲン原子又はアルコキシ基を、Y⁵ 及び Y⁶ は同一又は異なるハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基又はアリールオキシ基を意味する。)

本発明化合物(I-a)は、対応するヒドロキシアミノメチル化合物(VII)を原料として、これに一般式(X)で示されるイソシアナート類(X)又はN-アシル酸イミド類(XI)を作用させることによって製造することもできる。

【0047】

ここにハロゲン原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基やアリールオキシ基としては前記のものが挙げられる。

【0048】

反応は、原料化合物の種類によって異なるが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒など反応に不活性な溶媒中、

【0046】

(In Formula, R¹, R², R³ and n have aforementioned meaning, as for Y⁴ halogen atom or alkoxy group, as for Y⁵ and Y⁶ mean alike or different halogen atom, alkoxy group, aralkyloxy group or aryloxy group.)

the compound of this invention (I-a) isocyanates which in this is shown with General Formula (X) with hydroxy aminomethyl compound (VII) which corresponds as starting material, (X) or can also produce N- acyl acid imides (XI) it operates with .

【0047】

You can list here aforementioned ones as halogen atom, alkoxy group, aralkyloxy group and aryloxy group.

【0048】

Reaction differs in kind of starting material compound, potassium carbonate, sodium carbonate, calcium carbonate, trimethyl amine, underexisting of triethylamine or other base and under cooling it is done under to room temperature the compound of equimole to excess mole (X) or

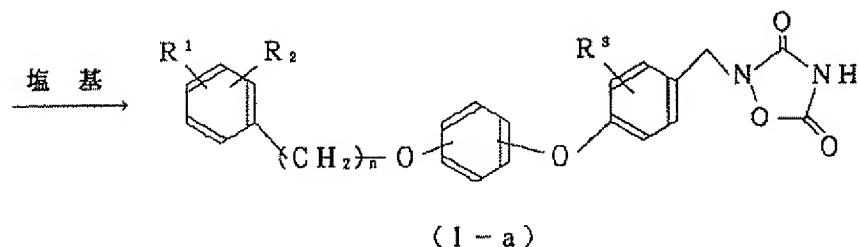
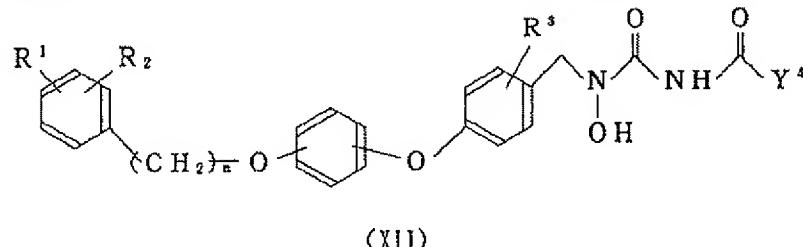
化合物(VII)とこれに対し等モル乃至過剰モルの化合物(X)又は(XI)を用い、必要により炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、冷却下乃至室温下に行われ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液で処理して製造される。

【0049】

第3製法

【0050】

【化12】



【0051】

(式中、R¹ ,R² ,R³ ,n 及び Y⁴ は前記の意味を有する)

本発明化合物(I-a)は、対応する N-ヒドロキシ-N-アシルアミノカルボニルアミノメチル化合物(XII)を塩基で処理して環化することによっても製造できる。

【0052】

ここに用いられる塩基は第2製法に用いられる塩基であり、化合物(XII)は第2製法において塩基の非存在下に化合物(VII)と(X)とを作用させることによって製造されるものであって、いわば第2製法の中間体である。

【0053】

従って、塩基処理の反応は第2製法と同様であ

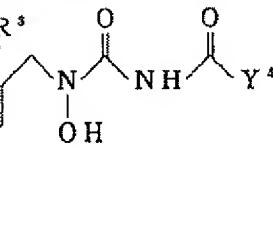
making use of (XI), in accordance with necessary, but tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether or other ethers, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide or other organic solvent or in reaction such as these mixed solvent in the inert solvent, compound (VII) with vis-a-vis this treats with sodium hydroxide, potassium hydroxide or other aqueous solution and is produced.

【0049】

third production method

【0050】

[Chemical Formula 12]



【0051】

(In Formula, R¹ ,R² ,R³ ,n and Y⁴ have meaning description above.)

Treating N-hydroxy-N- acyl amino carbonyl aminomethyl compound (XII) which corresponds with base, cyclization it does the compound of this invention (I-a), with it can produce.

【0052】

As for base which is used here with base which is used for second production method, compound (XII) compound (VII) with (X) being something which is produced it operates by under absence of base in the second production method, in a manner of speaking is intermediate of second production method.

【0053】

Therefore, reaction of base treatment is similar to second

る。

production method.

【0054】

第4製法

[0054]

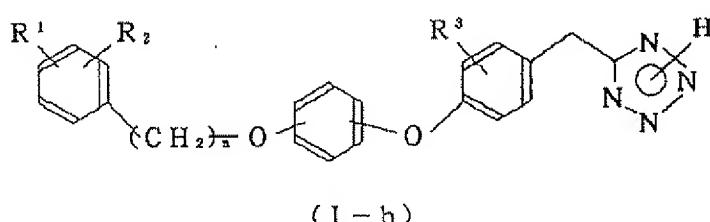
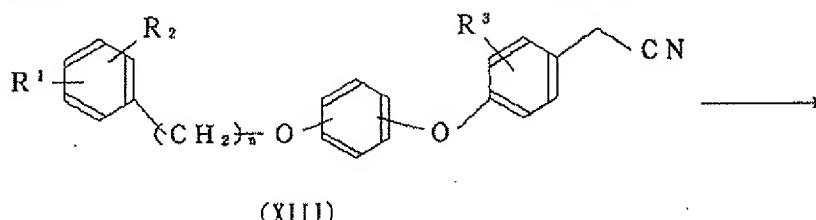
4 th production method

【0055】

[0055]

【化13】

[Chemical Formula 13]



【0056】

(式中、R¹,R²,R³ 及び n は前記の意味を有する)

[0056]

(In Formula, R¹, R², R³ and n have meaning description above.)

一般式(I-b)で示されるテトラゾール誘導体は、一般式(XIII)で示されるモノニトリル誘導体から、シアノ基をテトラゾリル基に変換する周知の反応によって製造される。

tetrazole derivative which is shown with General Formula (I-b) from mono nitrile derivative which is shown with General Formula (XIII), is produced with widely known reaction which converts cyano group to tetrazolyl group.

【0057】

シアノ基を

[0057]

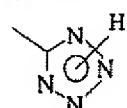
cyano group

【0058】

[0058]

【化14】

[Chemical Formula 14]



【0059】

に変換する反応は、たとえばニトリル誘導体(XIII)とアジ化ナトリウム、塩化アンモニウムをジメチルホルムアミドを溶媒として加熱することにより行なわれる。

[0059]

Reaction which is converted for example nitrile derivative (XIII) with sodium azide, ammonium chloride is done dimethylformamide as solvent by heating.

【0060】

第5製法

【0061】

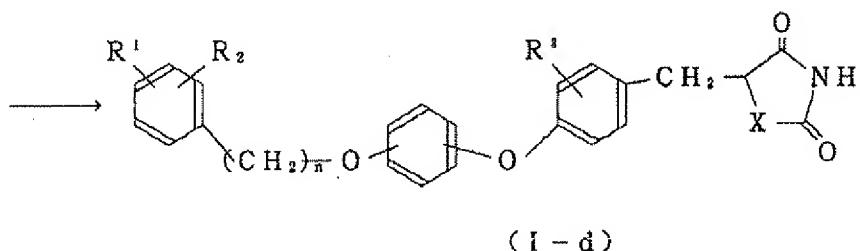
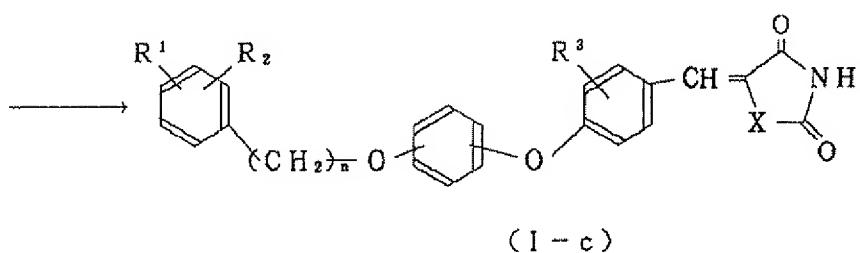
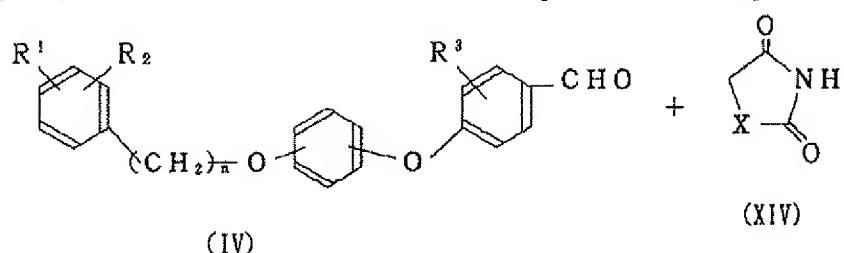
【化15】

[0060]

5th production method

[0061]

[Chemical Formula 15]



【0062】

(反応式中、R¹、R²、R³、X 及び n は前記の意味を有する。)

一般式(I-c)で示されるヘテロ環誘導体は、一般式(IV)で示されるベンズアルデヒド化合物と式(XIV)で示されるチアゾリジン又はオキサゾリジン誘導体とを反応させる一般的な縮合反応(Knoevenagel 縮合)により製造される。

【0063】

また一般式(I-d)で示されるヘテロ環誘導体は化合物(I-c)を還元することにより製造される。

[0062]

(In reaction scheme, R¹ ,R² ,R³ ,X and n have meaning description above.)

heterocyclic derivative which is shown with General Formula (I-c) is produced benzaldehyde chemical compound and is shown with Formula (XIV) thiazolidine or the oxazolidine derivative which are shown with General Formula (IV) by general condensation reaction (Knoevenagel condensation) which reacts.

[0063]

In addition heterocyclic derivative which is shown with General Formula (I-d) is produced by reducing compound (I-c).

[0064]

縮合反応は酢酸-ピペリジン混合物、 β -アラニン、アルミナ、四塩化チタン、四塩化スズ、三フッ化ホウ素、フッ化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸アンモニウム、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコラート、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ペンチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、エタノール、メタノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチレンクロライド、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、酢酸、プロピオン酸、酪酸等の有機溶媒や水あるいはこれらの混合溶媒中で化合物(IV)と化合物(XIV)とをほぼ等モル又は2倍モルあるいは一方をその化学当量よりもやや過剰量として使用し、室温乃至加熱下、好ましくは加熱下に行うのが好適である。

[0065]

本発明の化合物(I-d)を製造する反応は炭素-炭素二重結合の還元反応であり、パラジウム-炭素等を触媒とする水素化反応、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素化物による還元反応等が選択される。

金属水素化物による還元反応としては溶媒にジメチルimidazolidinone、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム等が好適であり反応温度は通常加熱下で行われる。

[0066]

第6製法

[0067]

【化16】

[0064]

As for condensation reaction acetic acid-piperidine mixture, β -alanine, alumina, titanium tetrachloride, tin tetrachloride, boron trifluoride, potassium fluoride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, ammonium acetate, sodium ethoxide, potassium t-butoxide or other alkali metal alcohalate, diethylamine, triethylamine, pentyl amine, pyridine or other base under existing, ethanol, methanol or other alcohol, tetrahydrofuran, diethyl ether, methylene chloride, chloroform, benzene, toluene, acetonitrile, acetic acid, propanoic acid, butanoic acid or other organic solvent or water or in mixed solvent of these compound (IV) with compound (XIV) to do under room temperature to heating and under preferably heating a little as excess quantity from chemical equivalent, it is ideal almost equimole or 2-fold to use mol or one side.

[0065]

Reaction which produces compound (I-d) of this invention with reduction reaction of carbon-carbon double bond, reduction reaction etc is selected with hydrogenation, lithium borohydride, sodium borohydride or other metal hydrogenation product which designates palladium-carbon etc as catalyst.

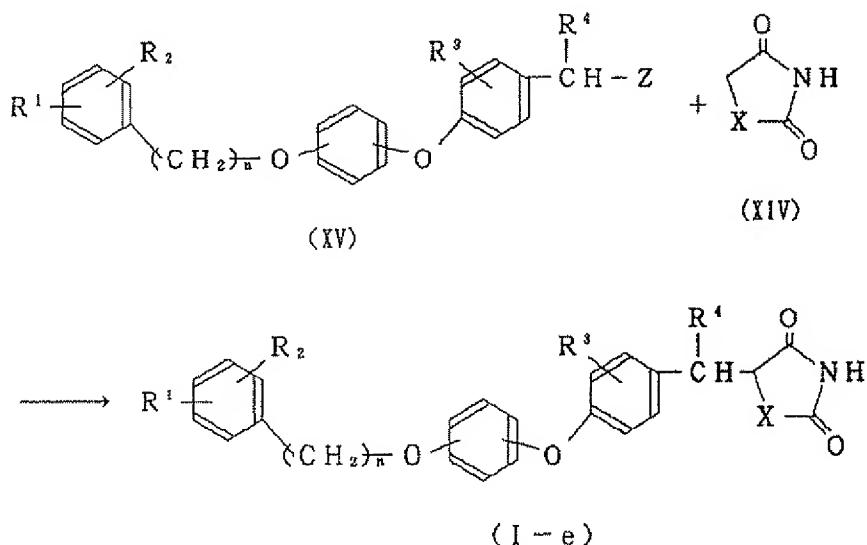
With metal hydrogenation product as reduction reaction, sodium borohydride etc being ideal in solvent as dimethylimidazolidinone, reductant reaction temperature is done under normality heating.

[0066]

6th production method

[0067]

【Chemical Formula 16】



【0068】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及び n は前記の意味を有し、 Z はハロゲン原子を意味する。)

一般式(I-e)で示される本発明化合物は、一般式(XV)で示されるハロゲン化物と一般式(XIV)のオキサゾリジン又はチアゾリジン化合物とを反応させることにより製造できる。

【0069】

ここにハロゲン原子としては、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等が挙げられる。

【0070】

反応は、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、化合物(XV)に対し化合物(XIV)をほぼ等モルもしくは2倍モル、又はいずれか一方をその化学当量よりもやや過剰量用い、 n -ブチルリチウム、マグネシウムメチルカーボネート、リチウムジイソプロピルアミド、ポタシウムヘキサメチルジラジドなどの塩基の存在下で化合物(XV)を活性メチレン化合物となして実施するのが有利である。

【0071】

反応温度は塩基の種類等反応条件によって異なるが、通常-78 deg C~100 deg Cで行なわれる。

【0072】

【0068】

(In Formula, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X and n have meaning description above, Z means halogen atom.)

the compound of this invention which is shown with General Formula (I-e) can produce oxazolidine or thiazolidine compound of halide and General Formula (XIV) which are shown with General Formula (XV) by reacting.

【0069】

You can list here iodine atom, bromine atom, chlorine atom etc as halogen atom.

【0070】

As for reaction, compound (XIV) almost equimole or 2-fold it is profitable in reaction such as dimethyl ether and tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide inactive organic solvent or in mixed solvent of these, vis-a-vis compound (XV) from chemical equivalent active methylene compound forming compound (XV) a little under existing of excess quantity using and n -butyl lithium, magnesium methyl carbonate, lithium diisopropyl amide, potassium hexamethyl disilazide or other base, to execute mol or any one.

【0071】

reaction temperature differs in reaction condition such as kind of base, but with usually - it is done 78 deg C~100 deg C.

【0072】

反応時間は反応条件を考慮して適宜設定される。

reaction time is set considering reaction condition, appropriately.

[0073]

[0073]

第7製法

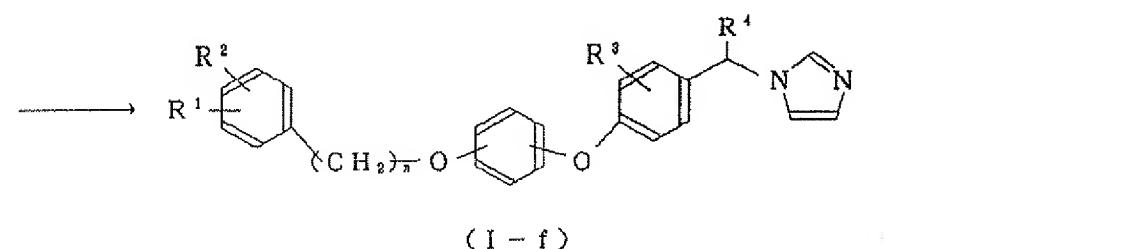
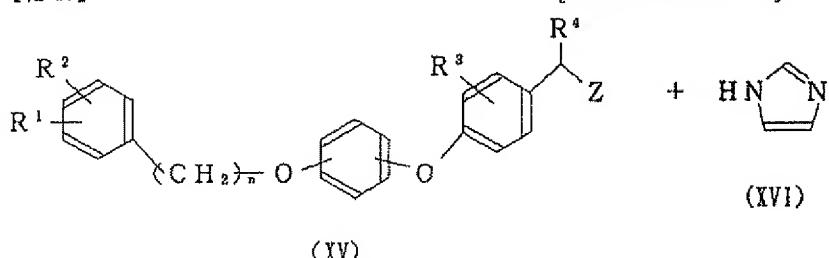
7 th production method

[0074]

[0074]

[化 17]

[Chemical Formula 17]



[0075]

[0075]

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、Z 及びn は前記の意味を有する。)

(In Formula, R¹, R², R³, R⁴, Z and n have meaning description above.)

一般式(I-f)のイミダゾール誘導体は、一般式(XV)で示されるハロゲン化合物とイミダゾール(XVI)とを反応させることにより製造できる。

imidazole derivative of General Formula (I-f) can produce halogen compound and imidazole (XVI) which are shown with General Formula (XV) by reacting.

[0076]

[0076]

反応は、ジメチルホルムアミド、エタノール、アセトン、ジオキサン、イソプロパノール、2-ブタノン、テトラヒドロフランなど反応に不活性な有機溶媒あるいは、これらの混合溶媒中、一般的には3~10倍モルのイミダゾールを用いて加熱反応させ、通常のアミンのアルキル化反応と同様に処理することにより入手することが出来る。

inactive organic solvent or, in mixed solvent of these, generally heated reaction doing in reaction such as dimethylformamide, ethanol, acetone, dioxane, isopropanol, 2- butanone, tetrahydrofuran making use of imidazole of 3 - 10 times mols, procures reaction, is possible by treating in same way as alkylation reaction of conventional amine.

[0077]

[0077]

より有利には N-保護イミダゾールを等モル用いて 3-位窒素上へのアルキル化を行った後、トリチル基又はアセチル基などの保護基を除去する方法によっても製造することが出来る。

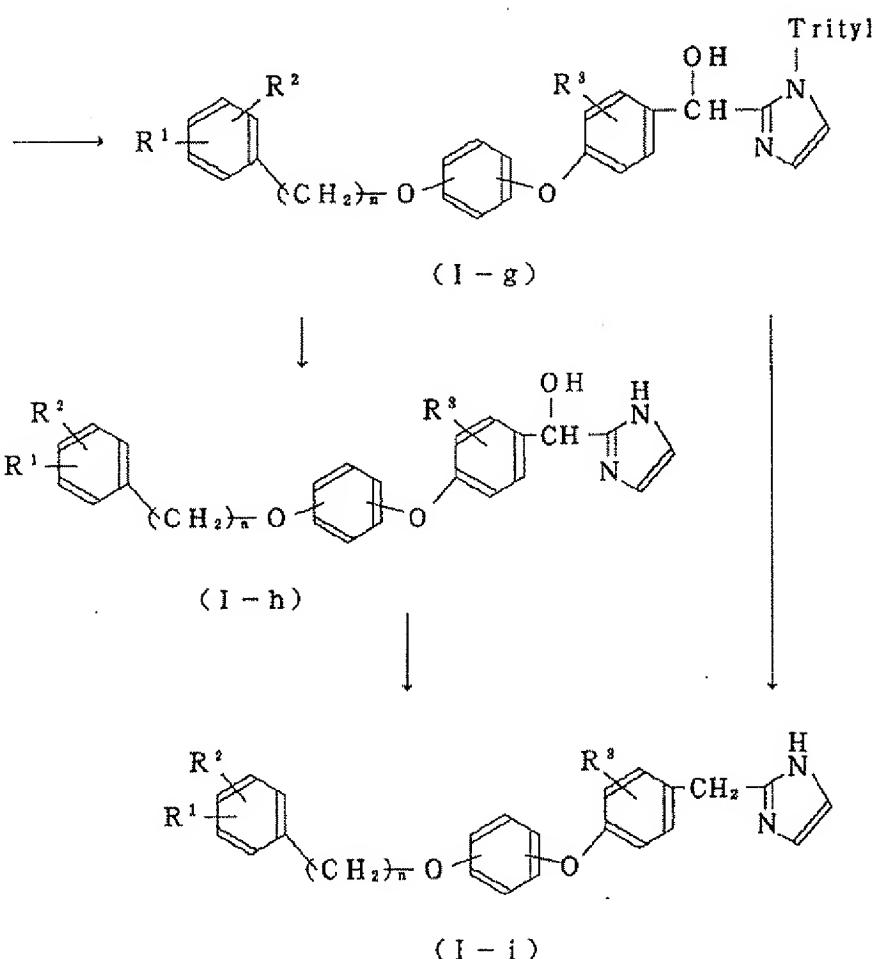
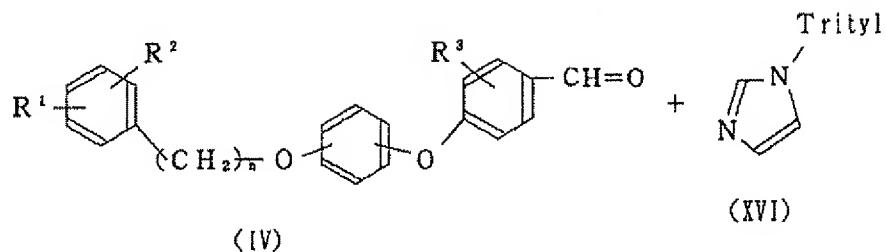
Compared to equimole using N- protective imidazole to the advantage, 3 - after doing alkylation to on rank nitrogen, it produces it is possible even with method which removes trityl group or acetyl group or other protecting group.

[0078]

[0078]

【化 18】

[Chemical Formula 18]



【0079】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は前記の意味を有し、Trityl はトリチル基を意味する。)

一般式(I-g)で示される化合物は、一般式(IV)で示されるアルデヒド誘導体と一般式(XVI)で示さ

[0079]

(In Formula, R^1 、 R^2 、 R^3 and n have meaning description above, Trityl means trityl group.)

compound which is shown with General Formula (I-g) is protected with aldehyde derivative which is shown with

れるトリチル基などで保護されたイミダゾール誘導体とを反応させることにより製造できる。

【0080】

反応は、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等反応に不活性な有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、化合物(XVI)に対し化合物(XV)をほぼ等モルもしくは2倍モル、又はいすれか一方をその化学当量よりもやや過剰量用い、n-ブチルリチウム、マグネシウムメチルカーボネート、リチウムジイソプロピルアミド、ポタシウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基の存在下で化合物(XVI)のイミダゾール誘導体の2位にアニオンを発生させた後実施するのが有利である。

【0081】

反応温度は塩基の種類等反応条件によって異なるが、通常-78 deg C~100 deg Cで行なわれる。

【0082】

反応時間は反応条件を考慮して適宜設定される。

【0083】

一般式(I-h)で示される本発明化合物は、(I-g)をトリチル基を脱保護する一般的な手法により、例えば90%酢酸、加熱、トリフルオロ酢酸等で処理することにより製造出来る。

【0084】

一般式(I-i)で示される本発明化合物は、化合物(I-h)をプロトン酸とトリエチルシリラン等の還元反応により水酸基を還元することにより又は化合物(I-g)をトリフルオロ酢酸とトリエチルシリランで処理することにより水酸基の還元とトリチル基の脱保護を同時にすることにより製造することも出来る。

【0085】

その他の製造法

本発明化合物は、その構造中、エーテル構造、アミド構造、イミノ構造等を有しており、前述したエーテル化、アミド化、N-アルキル化、還元的アミノ化及び脱エステル化などの常法を適用して製造しうるものである。

【0086】

このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、各種溶媒和物など

General Formula (IV) and can produce imidazole derivative which the trityl group etc which is shown with General Formula (XVI) by reacting.

[0080]

As for reaction, for reaction such as dimethyl ether and tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide compound (XV) almost equimole or 2-fold mol or any one from chemical equivalent in a little under existing of excess quantity using and n-butyl lithium, magnesium methyl carbonate, lithium diisopropyl amide, potassium hexamethyl disilazide or other base after occurring it is profitable 2 position of imidazole derivative of compound (XVI) the inactive organic solvent or in mixed solvent of these, vis-a-vis compound (XVI) to execute the anion.

[0081]

reaction temperature differs in reaction condition such as kind of base, but with usually - it is done 78 deg C~100 deg C.

[0082]

reaction time is set considering reaction condition, appropriately.

[0083]

It can produce the compound of this invention which is shown with General Formula (I-h), by treating with for example 90% acetic acid; heating and trifluoroacetic acid etc (I-g) with general technique which the trityl group deprotection is done.

[0084]

the compound of this invention which is shown with General Formula (I-i) compound (I-h) can also produce by doing deprotection of reduction and trityl group of hydroxy group simultaneously by reducing hydroxy group with protic acid and triethyl silane or other reduction reaction or compound (I-g) by treating with trifluoroacetic acid and triethyl silane.

[0085]

Other production method

Applying etherification, amidation, N-alkylation, reductive amination and deesterification or other conventional method where the compound of this invention, in structure, has had ether structure, amide structure, imino structure, etc mentioned earlier, it is something which it can produce.

[0086]

the compound of this invention which is produced in this way is isolated as the free compound, its salt,

として単離され、精製される。

本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、通常の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

【0087】

単離精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行なわれる。

【0088】

互変異性体や幾何異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。

【0089】

また、光学異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法〔例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等〕により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

【0090】

【発明の効果】

本発明化合物(I)及びその塩などは、インスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し、低毒性であり、副作用の少ない糖尿病殊に非インスリン依存型真性糖尿病(II型)や糖尿病の各種合併症の予防治療剤、インスリンとの併用薬剤などとして有用である。

【0091】

本発明のインスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用は以下の試験法によって確認されたものである。

【0092】

血糖低下活性

4-5w の雄性 kk マウスを日本クレア(株)より入手した。

動物は高カロリー食(CMF,オリエンタル酵母(株))で個別飼育し体重 40g のものを用いて試験した。

【0093】

血糖値の測定は尾静脈より $10 \mu l$ の血液を採取し、 $0.33N$ の過塩素酸 $100 \mu l$ で除蛋白後、遠心分離を行い上澄相のグルコースをグルコースオ

hydrate、various solvent affinitive substance etc.

pharmacologically acceptable salt of the compound of this invention (I) attaches on conventional structure salt reactionand, it is possible also to produce due to especially.

【0087】

isolation and purification is done, applying conventional chemical operation such as extraction and fractional crystallization、various fraction chromatography.

【0088】

It can separate tautomer and enantiomer, by selecting suitable starting material, or making use of difference of physiochemical property between isomer.

【0089】

In addition, it leads optical isomer, to pure isomer in stereochemical by selecting suitable starting material compound, or with racemic resolution method {method etc which it leads to diastereomeric salt of for example general optically active base, optical resolution it does} of racemic compound, it is possible.

【0090】

【Effects of the Invention】

It possesses hypoglycemic action where the compound of this invention (I) and its salt etc is based on the insulin sensitivity strengthening activity and is superior, with low toxicity, it is useful diabetes in particular non-insulin dependence type intrinsic diabetes where side effect is little (Type II) and prevention and treatment medicine of various accompanying disease of diabetes, of insulin as combined drug medicine etc.

【0091】

hypoglycemic action which is based on insulin sensitivity strengthening activity of this invention and is superior issomething which was verified with test method below.

【0092】

hypoglycemic activity

male kk mouse of 4 - 5 w was procured from Clea Japan Inc. (DB 69-073-1062) Ltd.,

Individual breeding it did animal with high calorie food (CMF, Oriental Yeast Co., Ltd. Ltd.) and ittested making use of those of body weight 40g.

【0093】

Measurement of blood glucose level recovered, blood of $10 \mu l$ than the tail vein after deproteinization, did centrifugal separation with perchloric acid $100 \mu l$ of $0.33N$ and

キシダーゼ法を用いて測定した。

血糖が 200mg/dl 以上の動物 6 匹を 1 群として試験に供した。

【0094】

薬剤は 0.5%メチルセルロースに懸濁し 4 日間毎日経口投与を行なった。

薬剤投与前および 5 日目に尾静脈より血液を採取し上記の方法により血糖を測定した。

【0095】

一般式(I)で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

【0096】

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年令や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人 1 日当たり経口で 1~2000mg であり、これを 1 回あるいは数回に分けて投与する。

投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

【0097】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。

このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。

錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピ

measured glucose of supernatant phase making use of glucose oxidase method.

blood glucose it offered to test with animal 6 animals of 200 mg/dl or more as 1 set.

【0094】

Suspension it did drug in 0.5% methylcellulose and 4 day everyday did oral dosage.

Before drug administration and in 5 th day blood it recovered from tail vein and it measured blood glucose due to above-mentioned method .

【0095】

compound which is shown with General Formula (I) and make medicine composition which contains one, two or more kinds of pharmacologically acceptable its salt as active ingredient is manufactured by tablets, powder, fine granule, granule, capsules, pill, liquid, injectable, suppository etc support or vehicle, other additive for formulation which usually is used making use of, is prescribed to oral or parenteral.

【0096】

clinical administration quantity for human of the compound of this invention is decided disease, body weight, age and considering gender, etc of patient which is applied appropriately, but with 1 - 2000 mg, this one time or dividing into several times with normal adult per day oral, it prescribes.

Because dose fluctuates with various condition, at quantity which is less than above-mentioned dose range in case of sufficient it is.

【0097】

It can use tablets, powder, granule etc with this invention as solid composition for oral dosage.

Regarding this kind of solid composition, active substance of one or a plurality is mixed, the inert diluent, for example lactose, mannitol, fructose, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, polyvinyl pyrrolidone, magnesium metasilicate aluminate of at least one.

As for composition, following to conventional method, as for solubilizing to like the stabilizer, glutamic acid or aspartic acid like disintegrating agent, lactose like lubricant and cellulose calcium glycolate like additive, for example magnesium stearate other than inert diluent it is possible to contain solubilizer.

tablet or pill coating may do with film of sucrose, gelatin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose

ルメチセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0098】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。

この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0099】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。

水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。

非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。

このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。

これらは例えばバクテリア保留フィルターを通して濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。

これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0100】

【実施例】

以下実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

【0101】

なお、出発原料物質にも新規物が含まれており、その製造例も参考例として付記する。

【0102】

参考例 1

phthalate or other gastric or enteric substance in accordance with necessary.

[0098]

As for liquid composition for oral dosage, including pharmaceutically acceptable emulsifier, solution medicine and the suspension, syrup, elixir etc, it includes inert diluent, for example purified water, ethanol which is used generally.

This composition may contain auxiliary agent, sweetener, flavor agent, fragrance, antiseptic like solubilizing to solubilizer, humectant, suspension other than inert diluent.

[0099]

As injectable for parenteral administration, solution medicine of aqueous or nonaqueous of the sterile, suspension, emulsifier is included.

solution medicine of aqueous, as diluent of suspension, distilled water and physiological saline for for example injectable are included.

water insoluble solution medicine, as diluent of suspension, there is a alcohols, polysorbate 80 (tradename) etlike vegetable oil, ethanol like for example propylene glycol, polyethylene glycol, olive oil.

This kind of composition furthermore isotonic agent, antiseptic, humectant, emulsifier, dispersant, stabilizer (for example lactose), may include additive like solubilizing to solubilizer.

These sterilization are done with filtration, combination or lighting which of microbicide pass through for example bacteria trapping filter.

In addition as for these it produces solid composition of sterile, melts in injectable solvent of sterile water or sterile before using and can also use.

[0100]

[Working Example(s)]

With below Working Example, this invention is explained furthermore in detail.

[0101]

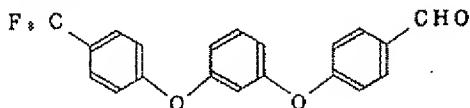
Furthermore, novel ones are included by also starting material substance, symbol do Production Example as Reference Example.

[0102]

Reference Example 1

[0103]

[化 19]



[0104]

3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノール 6g を無水炭酸カリウム 3.3g, 4-フルオロベンズアルデヒド 3.0g, ジメチルスルホキシド 20ml と共に 100 deg C で 10 時間加熱攪拌した。

反応終了後、水 40ml、ベンゼン 80ml を加えて分液し、有機層を水洗後、クロロホルムを溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド 6g を得た。

[0105]

質量分析値(m/z):358(M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS 内部標準)
 δ : 6.79(1H,t), 6.88-6.90(2H,m),
 7.09-7.11(4H,m), 7.40(1H,t), 7.60(2H,d),
 7.87(2H,d), 9.94(1H,s)

上記参考例 1 と同様にして、参考例 2~8 の化合物を合成した(化学構造式、化学名及び理化学的性状は後記表 1 及び 2 に掲記する。)。

[0106]

実施例 1

a) 参考例 1 で得た、4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド 6g、酢酸アンモニウム 2.0g、塩酸ヒドロキシルアミン 1.8g、水 10ml をメタノール 50ml と共に室温で 2 時間攪拌した後、30 分間加熱還流した。

反応終了後、減圧下メタノールを留去し、酢酸エチル 50ml、水 20ml を加えて分液した。

有機層を集め減圧留去した後、クロロホルムを溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルドキシム 4.0g を得た。

[0107]

得られた 4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)

[0103]

[Chemical Formula 19]

[0104]

3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenol 6g with anhydrous potassium carbonate 3.3g, 4- fluoro benzaldehyde 3.0g, dimethyl sulfoxide 20 ml 10 hours heat and stir was done with 100 deg C.

separating it did after reaction termination, including water 40 ml, benzene 80 ml, the organic layer after water wash, it attached on silica gel column chromatography which designates the chloroform as eluting liquid, 4 - acquired {3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy } benzaldehyde 6g.

[0105]

mass analysis value (m/z): 358 (M⁺)

nuclear magnetic resonance spectrum (CD Cl₃, TMS internal standard);de: 6.79 (1 H,t), 6.88 - 6.90 (2 H,m), 7.09 - 7.11 (4 H,m), 7.40 (1 H,t), 7.60(2 H,d), 7.87 (2 H,d), 9.94 (1 H,s)

To similar to above-mentioned Reference Example 1, compound of Reference Example 2~8 was synthesized (Raising up you inscribe chemical structure formula, chemical name and physicochemical properties to postscript Table 1 and 2, る.).

[0106]

Working Example 1

It acquired with a) Reference Example 1, 4 - {3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy } benzaldehyde 6g, ammonium acetate 2.0g, hydroxylamine chloride 1.8g, water 10 ml with the methanol 50 ml 2 hours after agitating, 30 min heating and refluxing was done with room temperature.

It removed methanol after reaction termination, and under vacuum separating it did including ethylacetate 50 ml, water 20 ml.

You gathered organic layer and vacuum distillation after doing, you attached on the silica gel column chromatography which designates chloroform as eluting liquid, 4 - acquired {3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy } benzaldoxime 4.0g.

[0107]

4 it acquires - {3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy }

フェノキシ]ベンズアルドキシム 3.0g をエタノール 30ml に溶解し、ピリジン-ボラン 1.2g を加えた後、氷冷却下 4N-塩酸 12ml を滴下した。

室温に 4 時間放置した後、水酸化ナトリウム水を加えてアルカリ性とした後、メチレンクロリド 50ml、水 100ml を加えて分液した。

有機層を集めクロロホルムを溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、N-[4'-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]ヒドロキシルアミン 2.5g を得た。

【0108】

質量分析値(m/z):374[(M-H)⁻](FAB/Neg)

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃,TMS 内部標準)
 δ :4.02(2H,s), 6.70(1H,d), 6.74-6.81(2H,m),
 7.01(2H,d), 7.06(2H,d), 7.28-7.34(3H,m),
 7.57(2H,d)

b) 上記 a)で得た N-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]ヒドロキシルアミン 1.5g をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、氷冷却下エトキシカルボニルイソシアネート 0.7g を添加した。

30 分間放置した後、N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。

2 時間室温に放置した後、6N-塩酸を加えて酸性化し、酢酸エチル 30ml を加えて分液した。

有機層を集め減圧にて乾固し、残渣をクロロホルムを溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン 1.0g を得た。

【0109】

融点:34-36 deg C

質量分析値(m/z):443[(M-H)⁻](FAB/Neg)

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃,TMS 内部標準)
 δ :4.78(2H,s), 6.73-6.82(3H,m), 7.01(2H,d),
 7.07(2H,d), 7.31-7.34(3H,m), 7.58(2H,d)

c) 上記 b)で得た 2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン 0.8g を炭酸ナトリウム 0.2g、水 20ml と共に加熱し溶解した後、放冷却し晶出した結晶を濾取し、2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオンのナトリウム塩

benzaldoxime 3.0g was melted in ethanol 30 ml, after adding the pyridine-borane 1.2g, ice cooling dismissal 4 N-hydrochloric acid 12 ml was dripped.

After making alkaline 4 hours after leaving, including sodium hydroxide water in room temperature, separating it did including methylene chloride 50 ml, water 100 ml.

You gathered organic layer and you attached on silica gel column chromatography which designates chloroform as eluting liquid, acquired N-[4'-[3-(4-trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl] hydroxylamine 2.5g.

【0108】

mass analysis value (m/z): 374 {(M-H)⁻}(FAB/Neg)

nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl₃, TMS internal standard); de: 4.02 (2 H,s), 6.70 (1 H,d), 6.74 - 6.81 (2 H,m), 7.01 (2 H,d), 7.06 (2 H,d), 7.28- 7.34 (3 H,m), 7.57 (2 H,d)

N-[4-[3-(4-trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl] hydroxylamine 1.5g which is acquired with b)
 above-mentioned a) was melted in tetrahydrofuran 30 ml, ice cooling dismissal ethoxy carbonyl isocyanate 0.7g was added.

It made alkaline 30 min after leaving, including N- sodium hydroxide water solution.

After leaving in 2 hours room temperature, acidification it did including 6 N- hydrochloric acid, the separating it did including ethylacetate 30 ml.

You gathered organic layer and dry solid did with vacuum, residue you attached on silica gel column chromatography which designates chloroform as eluting liquid, 2-[4-[3-(4-trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl] - acquired 1,2 and 4-oxa diazo lysine-3,5-dion 1.0g.

【0109】

melting point: 34-36 deg C

mass analysis value (m/z): 443 {(M-H)⁻}(FAB/Neg)

nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl₃, TMS internal standard); de: 4.78 (2 H,s), 6.73 - 6.82 (3 H,m), 7.01 (2 H,d), 7.07 (2 H,d), 7.31 - 7.34 (3 H,m), 7.58 (2 H,d)

2 it acquires with c) above-mentioned b) - {4-[3-(4-trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl} - with the sodium carbonate 0.2g, water 20 ml it heated 1, 2 and 4-oxa diazo lysine-3,5-dion 0.8g and after melting, cooling it did and it filtered crystal which crystallization is done, 2-[4-[3-(4-trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl] - 1, 2 and 4-oxa diazo lysine-3,5-dion acquired sodium salt 0.63g.

0.63gを得た。

-oxa diazo lysine-3,5-dion acquired sodium salt 0.63g.

【0110】

分解点:160 deg C 水

[0110]

decomposition temperature:160 deg C water

元素分析値($C_{22}H_{14}N_2O_5F_3Na$ として)

elemental analysis values ($C_{22}H_{14}N_2O_5F_3Na$ doing)

C(%) H(%) N(%) F(%)

C (%) H (%) N (%) F (%)

理論値		56. 66	3. 03	6. 01	12. 22
theoretical value		56.66	3.03	6.01	12.22
実験値	値	56. 49	3. 03	6. 07	12. 26
experimental value	Value	56.49	3.03	6.07	12.26

質量分析値(m/z):489[(M+Na)⁺] FAB/Pos.核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)

mass analysis value (m/z): 489 {(M+Na) ⁺}
FAB/Pos. nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆,
TMS internal standard)

δ :4.40(2H,s), 6.7-7.45(10H,m), 7.74(2H,d)

;de: 4.40 (2 H,s), 6.7 - 7.45 (10 H,m), 7.74 (2 H,d)

実施例 1と同様にして、以下の実施例 2~8 の化合物を得た。

To similar to Working Example 1, compound of Working Example 2~8 below was acquired.

【0111】

実施例 2

2-[4-(3-フェノキシフェノキシ)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

[0111]

Working Example 2

原料化合物:4-[(3-フェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

2 - {4 - (3 - phenoxy phenoxy) benzyl } - 1, 2 and 4 - oxa diazo lysine-3,5-dion

質量分析値(m/z):375(M-1)

mass analysis value (m/z): 375 (M-1) ⁻

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃,TMS 内部標準)
 δ :4.78(2H,s), 6.68-6.77(3H,m),
6.99-7.04(4H,m), 7.12(1H,t), 7.25-7.36(5H,m)

nuclear magnetic resonance spectrum (CD Cl₃, TMS internal standard);de: 4.78 (2 H,s), 6.68 - 6.77 (3 H,m), 6.99 - 7.04 (4 H,m), 7.12 (1 H,t), 7.25 -7.36 (5 H,m)

実施例 3

Working Example 3

2-[4-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

2 - {4 - [3 - (4 -hydroxymethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } - 1, 2 and 4 - oxa diazo lysine-3,5-dion

原料化合物:4-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

starting material compound: 4- {3 - (4 -hydroxymethyl phenoxy) phenoxy } benzaldehyde

融点:119-125°C MeOH- et	he	r
melting point:119 - 125 □ MeOH - et	he	r
質 質量 量 分析値(m/z)	:405[M-H] ⁺	
Quality mass Quantity analysis value (m/z)	: 405 {M - H } +	

準)

δ : 4.77(2H,s), 5.10(2H,s), 6.65(1H,m),
6.72-6.77(2H,m), 7.03-7.12(4H,m),
7.36-7.43(5H,m), 10.56(1H,s), 12.45(1H,brs)

実施例 4

2-[4-[3-(4-ニトロフェニル)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン

原料化合物:4-[3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

質量分析値(m/z):420(M-1)⁺

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃,TMS 内部標準)
 δ : 4.80(2H,s), 6.75(1H,m), 6.84-6.90(2H,m),
7.02-7.05(4H,m), 7.33-7.40(3H,m),
8.18-8.21(2H,m), 9.60(1H,brs)

実施例 5

4-[3-[4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]フェノキシ]安息香酸ブチル

原料化合物:4-[3-(4-ホルミルフェノキシ)フェノキシ]安息香酸メチル

融点:93-95 deg C

Quasi-)

;de: 4.77 (2 H,s), 5.10 (2 H,s), 6.65 (1 H,m), 6.72 - 6.77 (2 H,m), 7.03 - 7.12 (4 H,m), 7.36 - 7.43 (5 H,m), 10.56 (1 H,s), 12.45 (1 H,brs)

Working Example 4

2 - { 4 - [3 - (4 - nitrophenyl) phenoxy] benzyl } - 1, 2 and 4 -oxa diazo lysine-3,5-dion

starting material compound: 4- { 3 - (4 - hydroxymethyl phenoxy) phenoxy } benzaldehyde

mass analysis value (m/z): 420 (M-1) ⁺

nuclear magnetic resonance spectrum (CD Cl₃, TMS internal standard);de: 4.80 (2 H,s), 6.75 (1 H,m), 6.84 - 6.90 (2 H,m), 7.02 - 7.05 (4 H,m), 7.33 - 7.40 (3 H,m), 8.18 - 8.21 (2 H,m), 9.60 (1 H,brs)

Working Example 5

4 - { 3 - [4 - [(3 and 5 - di oxo-1,2, 4- oxa diazo lysine -2- yl) methyl] phenoxy] phenoxy } benzyl benzoate

starting material compound: 4- { 3 - (4 - formyl phenoxy) phenoxy } methyl benzoate

melting point:9 3- 95 deg C

元素分析値(C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₇ * 0.1 H ₂ Oとして) C(%) H(%) N(%)

elemental analysis values (C₂₃H₁₈N₂O₇ * 0.1 H₂O doing) C (%) H (%) N (%)

理論値	63. 33	4. 21	6. 42		
theoretical value	63.33	4.21	6.42		
実験値	63. 03	4. 18	6. 53		
experimental value	63.03	4.18	6.53		

質量分析値(m/z):433(M-1)⁺

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃,TMS 内部標準)
 δ : 3.91(3H,s), 4.77(2H,s), 6.60(1H,t),
6.82-6.86(2H,m), 6.99-7.02(4H,m),
7.32-7.36(3H,m), 7.97(2H,d)

実施例 6

2-(4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン原料化合物:4-[3-ベンジルオキシフェノキシ]ベンズアルデヒド 融点:117-118 deg C 元素分析値(C₂₂H₁₈N₂O₅ * 390.43 として) C(%) H(%) N(%) 理論値 67.69 4.65 7.18 実験値 67.79 4.60 7.09

mass analysis value (m/z): 433 (M-1) ⁺

nuclear magnetic resonance spectrum (CD Cl₃, TMS internal standard);de: 3.91 (3 H,s), 4.77 (2 H,s), 6.60 (1 H,t), 6.82 - 6.86 (2 H,m), 6.99 - 7.02 (4 H,m), 7.32 - 7.36 (3 H,m), 7.97 (2 H,d)

Working Example 6

2 - { 4 - (3 -benzyloxy phenoxy) benzyl } - 1, 2 and 4 -oxa diazo lysine-3,5-dion starting material compound: 4- { 3 -benzyloxy phenoxy } benzaldehyde melting point:117-118 deg C elemental analysis values (C₂₂H₁₈N₂O₅ * 390.43 doing) C (%) H (%) N (%) theoretical value 67.69 4.65 7.18 experimental value 67.79 4.60 7.09 mass analysis value

質量分析値(m/z):390(MH⁺)FAB/Pos.核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)
 δ :4.77(2H,s), 5.09(2H,s), 6.57(1H,dd,J=2.44 and 8.54Hz), 6.67(1H,t,J=2.44Hz), 6.81(1H,dd,J=2.44 and 7.93Hz), 7.01(2H,d,J=8.55Hz), 7.27-7.43(8H,m), 12.43(1H,brs)実施例 72-[4-[3-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン原料化合物:4-[3-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド)

元素分析値 (C ₂₃ H ₁₇ N ₂ O ₅ F ₃ として)			
C (%)	H (%)	N (%)	
理論値 6.0, 2.7	3.74	6.11	
実験値 6.0, 4.8	3.68	6.02	

質量分析値(m/z):459(M+H)⁺FAB(Pos.)
 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)
 δ :4.78(2H,s), 5.22(2H,s), 6.58-6.61(1H,m), 6.68-6.70(1H,m), 6.80-6.84(1H,m), 7.01(2H,d,J=8.55Hz), 7.28-7.33(1H,m), 7.35(2H,d,J=8.55Hz), 7.64(2H,d,J=7.93Hz), 7.75(2H,d,J=7.93Hz), 12.44(1H,brs)

実施例 8
 2-[4-[3-(4-メチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン
 原料化合物:4-[3-(4-メチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

融点:87-89 deg C

元素分析値 (C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₅ として)			
C (%)	H (%)	N (%)	
理論値 6.7, 6.9	4.65	7.18	
実験値 6.6, 7.1	4.69	7.19	

質量分析値(m/z):391(M⁺+1)⁺FAB(Pos.)
 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)
 δ :2.29(3H,s), 4.76(2H,s), 6.56-6.58(1H,m), 6.69-6.72(2H,m), 6.96(2H,d,J=7.93Hz), 7.04(2H,d,J=8.54Hz), 7.20(2H,d,J=8.54Hz), 7.33-7.37(3H,m), 7.37(1H,brs)

実施例 9
 4-[3-[4-[3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン

(m/z): 390 (MH⁺) FAB/Pos. nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard);de: 4.77 (2 H,s), 5.09 (2 H,s), 6.57 (1 H,dd,J=2.44 and 8.54 Hz), 6.67 (1 H,t,J=2.44 Hz), 6.81 (1 H,dd,J=2.44 and 7.93 Hz), 7.01 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.27 - 7.43 (8 H,m), 12.43 (1 H,brs) Working Example 72-[4-[3-(4-trifluoromethyl benzyl) phenoxy] benzyl]-1,2 and 4-oxa diazo lysine-3,5-dion starting material compound: 4-[3-(4-trifluoromethyl benzyl) phenoxy] benzaldehyde)

mass analysis value (m/z): 459 (M+H)⁺ FAB (Pos.)
 nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

;de: 4.78 (2 H,s), 5.22 (2 H,s), 6.58 - 6.61 (1 H,m), 6.68 - 6.70 (1 H,m), 6.80 - 6.84 (1 H,m), 7.01 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.28 - 7.33 (1 H,m), 7.35 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.64 (2 H,d,J=7.93 Hz), 7.75 (2 H,d,J=7.93 Hz), 12.44 (1 H,brs)

Working Example 8

2-[4-[3-(4-methyl phenoxy) phenoxy] benzyl]-1,2 and 4-oxa diazo lysine-3,5-dion starting material compound: 4-[3-(4-methyl phenoxy) phenoxy] benzaldehyde

melting point:87-89 deg C

mass analysis value (m/z): 391 (M⁺+1)⁺ FAB (Pos.)
 nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

;de: 2.29 (3 H,s), 4.76 (2 H,s), 6.56 - 6.58 (1 H,m), 6.69 - 6.72 (2 H,m), 6.96 (2 H,d,J=7.93 Hz), 7.04 (2 H,d,J=8.54 Hz), 7.20 (2 H,d,J=8.54 Hz), 7.33 - 7.37 (3 H,m), 7.37 (1 H,brs)

Working Example 9

4-lithium hydroxide-hydrate 1.34g was added to methanol

-2-イル)メチル]フェノキシ]フェノキシ]安息香酸メチル 1.34g のメタノール 30ml と水 10ml の溶液に水酸化リチウム-水和物 1.34g を加えた。

反応混合物を室温下一晩攪拌した後、1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸エチルで乾燥した。

溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=10:1)で精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで洗浄して、4-[3-[4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]フェノキシ]安息香酸 0.24g を得た。

【0112】

融点:160-164 deg C

元素分析値 (C₂₂H₁₆N₂O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	62.86	3.84	6.66
実験値	62.73	3.86	6.39

質量分析値(m/z):419[(M-H)⁻](FAB/Neg)

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃,TMS 内部標準)
 δ : 4.74(2H,s), 6.72(1H,t), 6.79-6.82(2H,m),
6.99-7.02(4H,m), 7.31-7.36(3H,m), 8.02(2H,d)

実施例 10

a) 4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド 5.0g のエタノール 50ml 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0.79g を少しづつ加え、室温にて 2 時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(17:3)溶出部より、1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール 4.2g(収率 84%)を得た。

【0113】

元素分析値(C₂₀H₁₅O₃F₃ として) C(%) H(%)

elemental analysis values (C₂₀H₁₅O₃F₃ doing) C (%) H (%)

30 ml of {3 - [4 - [(3 and 5 -di oxo-1,2, 4- oxa diazo lysine -2-yl) methyl] phenoxy] phenoxy } methyl benzoate 1.34g and solution ofwater 10 ml.

overnight under room temperature after agitating, it diluted reaction mixture with 1 N hydrochloric acid, extracted with ethylacetate.

sequential you washed organic layer with water, and saturated saline driedwith anhydrous sulfuric acid ethyl.

Under vacuum it removed solvent, after refining residue whichis acquired with silica gel column chromatography (eluate; chloroform: methanol=10:1), washing with hexane-ethylacetate, 4 - it acquired{3 - [4 - [(3 and 5 -di oxo-1,2, 4- oxa diazo lysine -2-yl) methyl] phenoxy] phenoxy } benzoic acid 0.24g.

【0112】

melting point:160-164 deg C

mass analysis value (m/z): 419 {(M-H) <sup>⁻} (FAB/Neg)

nuclear magnetic resonance spectrum (CD Cl₃, TMS internal standard),de: 4.74 (2 H,s), 6.72 (1 H,t), 6.79 - 6.82 (2 H,m), 6.99 - 7.02 (4 H,m), 7.31 -7.36 (3 H,m), 8.02 (2 H,d)

Working Example 10

It added under ice cooling、 sodium borohydride 0.79g to ethanol 50 ml solution of a) 4- {3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy } benzaldehyde 5.0g, little bylittle, 2 hours agitated with room temperature .

After reaction termination, it removed solvent, melted residue in ethylacetate,washed with water, and saturated saline dried with magnesium sulfate.

After solvent removal, residue which is acquired was refined with the silica gel column chromatography , from hexane-ethylacetate (17: 3) extracted part, 1 - {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] phenyl } methanol 4.2g (yield 84%) was acquired.

【0113】

C(%)	H(%)	N(%)	F(%)
N (%)	F (%)	N (%)	F (%)

理論値	66. 67	4. 20	0		15. 82
theoretical value	66.67	4.20	0		15.82
実験値	66. 70	4. 18	0		15. 80
experimental value	66.70	4.18	0		15.80

質量分析値(m/z):360(M⁺) GC/MS 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)

δ : 4.48(2H,d,J=5.86Hz), 5.17(1H,t,J=5.86Hz), 6.71-6.73(1H,m), 6.81-6.87(2H,m), 7.04(2H,d,J=8.30Hz), 7.18(2H,d,J=8.79Hz), 7.35(2H,d,J=8.30Hz), 7.40-7.45(1H,m), 7.74(2H,d,J=8.79Hz)

b) 1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール 4.5g の塩化メチレン90ml 溶液に、氷冷塩化チオニル 2.97g とジメチルホルムアミド 0.1ml を加え、室温にて1時間30分攪拌した。

反応終了後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒留去後、粗ベンジルクロライド体 4.56g を得た。

【0114】

質量分析値(m/z):377(M ⁺)								GC/MS	
m/z mass analysis value): 377 (M ⁺)								GC/MS	
379(M ⁺ +2)										
379 (M ⁺ +2) 準)	Quasi-)									

δ : 4.77(2H,s), 6.77-6.80(1H,m), 6.83-6.91(2H,m), 7.07(2H,d,J=8.55Hz), 7.20(2H,d,J=8.54Hz), 7.42-7.49(3H,m), 7.74(2H,d,J=8.54Hz)

c) 上記b)で得た粗4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジルクロライド 2.45g をアセトニトリル(20ml)・水(3ml)に溶解し、シアノ化カリウム 0.41g とトリエチルベンジルアンモニウムクロリド 100mg を加え、3 時間加熱還流した。

mass analysis value (m/z): 360 (M⁺) GC/MS nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

;de: 4.48 (2 H,d,J=5.86 Hz), 5.17 (1 H,t,J=5.86 Hz), 6.71 - 6.73 (1 H,m), 6.81 - 6.87 (2 H,m), 7.04 (2 H,d,J=8.30 Hz), 7.18 (2 H,d,J=8.79 Hz), 7.35 (2 H,d,J=8.30 Hz), 7.40 - 7.45 (1 H,m), 7.74 (2 H,d,J=8.79 Hz)

In methylene chloride 90 ml solution of b) 1- { 4 - [3 - (4 - trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] phenyl } methanol 4.5g, 1 hour 3 0 min it agitated with room temperature including ice cooling thionyl chloride 2.97g and dimethylformamide 0.1 ml.

After reaction termination, it removed solvent, melted residue in diethyl ether, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, washed with water, and saturated saline dried with magnesium sulfate.

After solvent removal, benzyl chloride 4.56g was acquired roughly.

【0114】

Roughly 4 it acquires with c) above-mentioned b) - acetonitrile (20 ml) * it melted { 3 - (4 - trifluoromethyl phenoxy) phenoxy } benzyl chloride 2.45g in water (3 ml), 3 hours heating and refluxing it did including potassium cyanide 0.41g and triethyl benzyl ammonium chloride 100 mg.

反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。

飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1)溶出部より、4'-{3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ}ベンジルシアニド 2.15g(収率 90%)を得た。

[0115]

After reaction termination, including saturated aqueous sodium bicarbonate solution, it extracted with the methylene chloride.

You washed with saturated saline, after drying, solvent removal did with magnesium sulfate, you refined residue which is acquired with silica gel column chromatography, from hexane-ethylacetate (9: 1) extracted part, acquired 4'-{3-(4-trifluoromethyl phenoxy) phenoxy} benzyl cyanide 2.15g (yield 90%).

[0115]

元素分析値(C21H14NO2 F3 として) C(%) H(%) N(%)						F(%)	
elemental analysis values (C21H14NO2 F3 doing) C (%) H (%) N (%)						F (%)	
理論値	68. 29	3. 82		3. 79		15. 4	3
theoretical value	68.29	3.82		3.79		15.4	3
実験値	68. 38	3. 82		3. 81		15. 4	2
experimental value	68.38	3.82		3.81		15.4	2

質量分析値(m/z):369(M⁺)(GC/MS)mass analysis value (m/z): 369 (M⁺) (GC/MS)核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

δ :4.02(2H,s), 6.77-6.78(1H,m),
6.83-7.10(2H,m), 7.10(2H,d,J=8.55Hz),
7.19(2H,d,J=9.15Hz), 7.39(2H,d,J=8.55Hz),
7.42-7.47(1H,m), 7.74(2H,d,J=8.54Hz)

;de: 4.02 (2 H,s), 6.77 - 6.78 (1 H,m), 6.83 - 7.10 (2 H,m),
7.10 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.19 (2 H,d,J=9.15 Hz), 7.39(2 H,d,J=8.55 Hz), 7.42 - 7.47 (1 H,m), 7.74 (2 H,d,J=8.54 Hz)

d) 上記c)で得た4'-{3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ}ベンジルシアニド0.54のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、アジ化ナトリウム 0.15g、塩化アンモニウム 0.12g を加え、130 deg C、24 時間攪拌した。

In dimethylformamide (10 ml) solution of 4'-{3-(4-trifluoromethyl phenoxy) phenoxy} benzyl cyanide 0.54 which are acquired with the d) above-mentioned c), 130 deg C, 2 4 hours it agitated including the sodium azide 0.15g, ammonium chloride 0.12g.

反応終了後、1N 塩酸水溶液、クロロホルムを加えて分液した。

separating it did after reaction termination, including 1 N hydrochloric acid solution, chloroform.

有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(95:5)溶出部より 5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]テトラゾール 0.15gを得た。

water wash it did organic layer, after drying with magnesium sulfate, solvent removal it did, residue which is acquired it attached on silica gel column chromatography, chloroform-methanol (95: 5) extracted part compared to 5-acquired {4-[3-(4-trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl} tetrazole 0.15g.

[0116]

[0116]

融点:95-99 deg C

melting point:95-99 deg C

元素分析値(C21H15N4 O2 F3 として) C(%) H(%) N(%)	F(%)
--	------

elemental analysis values (C ₂₁ H ₁₅ N ₄ O ₂ F ₃ doing) C (%) H (%) N (%)					F (%)
理論値	61.17	3.67	13.59	13.82	
theoretical value	61.17	3.67	13.59	13.82	
実験値	60.86	3.79	13.29	13.60	
experimental value	60.86	3.79	13.29	13.60	

質量分析値(m/z):412(M⁺) (EI)mass analysis value (m/z): 412 (M⁺) (EI)核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

δ : 4.28(2H,s), 6.73-6.76(1H,m),
 6.81-6.88(2H,m), 7.05(2H,d,J=8.30Hz),
 7.18(2H,d,J=8.30Hz), 7.31(2H,d,J=8.30Hz),
 7.38-7.46(1H,m), 7.74(2H,d,J=8.79Hz)

;de: 4.28 (2 H,s), 6.73 - 6.76 (1 H,m), 6.81 - 6.88 (2 H,m),
 7.05 (2 H,d,J=8.30 Hz), 7.18 (2 H,d,J=8.30 Hz), 7.31(2 H,d,J=8.30 Hz), 7.38 - 7.46 (1 H,m), 7.74 (2 H,d,J=8.79 Hz)

e) 上記 d)で得た 5-[4' -[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]テトラゾール 4.5g を炭酸ナトリウム水溶液に加熱、溶解し、冷却後晶出した結晶を濾取し乾燥し、5-[4' -[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]テトラゾールのナトリウム塩 4.2g を得た。

5 it acquires with e) above-mentioned d) - {4' - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } tetrazole 4.5g
 itheated, melted in sodium carbonate aqueous solution, after
 cooling it filtered crystal which crystallization is done and
 dried, 5 - acquired sodium salt 4.2g of {4' - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } tetrazole.

【0117】

【0117】

融点:172 deg C

melting point:172 deg C

元素分析値(C₂₁H₁₄N₄O₂F₃Na+0.5H₂O として)elemental analysis values (C₂₁H₁₄N₄O₂F₃Na+0.5H₂O doing)

C(%) H(%) N(%) F(%)

C (%) H (%) N (%) F (%)

理論値 56.89 3.41 12.64 12.86

theoretical value 56.89 3.41 12.64 12.86

実験値 56.97 3.97 12.56 13.12

experimental value 56.97 3.97 12.56 13.12

質量分析値(m/z):457[(M+Na)⁺] FAB/Pos.

mass analysis value (m/z): 457 {(M+Na) <sup>+</sup>} FAB/Pos.

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard) δ : 3.98(2H,s), 6.70-7.41(10H,m), 7.73(2H,d)

;de: 3.98 (2 H,s), 6.70 - 7.41 (10 H,m), 7.73 (2 H,d)

実施例 10 と同様にして参考例 6 を原料として以下実施例 11 を合成した。

To similar to Working Example 10 or less Working Example 11 was synthesized with the Reference Example 6 as starting material.

【0118】

【0118】

実施例 11

Working Example 11

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]テトラゾール

5 - {4 - (3 -benzyloxy phenoxy) benzyl } tetrazole

原料化合物:4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

質量分析値(m/z):359(M⁺+1)⁺ FAB(Pos.)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 4.28(2H,s), 5.08(2H,s), 6.51-6.55(1H,m), 6.61-6.64(1H,m), 6.76-6.81(1H,m), 6.97(2H,d,J=8.30Hz), 7.20-7.44(8H,m)

実施例 12

参考例 1 で得た 4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド 0.9g, 2,4-ジオキソチアゾリジン 0.4g, 酢酸ナトリウム 0.2g を酢酸 20ml と共に 40 時間加熱還流した後、室温に放冷卻した。

晶出した結晶を濾取し、メタノールより再結晶して 5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン 0.9g を得た。

【0119】

融点:153-154 deg C 酢酸

starting material compound: 4- (3 -benzyloxy phenoxy) benzaldehyde

mass analysis value (m/z) : 359 (M⁺+1) ⁺ FAB (Pos.)

nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

;de: 4.28 (2 H,s), 5.08 (2 H,s), 6.51 - 6.55 (1 H,m), 6.61 - 6.64 (1 H,m), 6.76 - 6.81 (1 H,m), 6.97 (2 H,d,J=8.30 Hz), 7.20 - 7.44 (8 H,m)

Working Example 12

4 it acquires with Reference Example 1 - {3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy } benzaldehyde 0.9g, 2, 4- di oxo thiazolidine 0.4g, sodium acetate 0.2g with acetic acid 20 ml 40 hour heating and refluxing after doing, it cooled in room temperature.

It filtered crystal which crystallization is done, recrystallization did from the methanol and 5 - acquired {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzilidene } thiazolidine-2, 4- dion 0.9g.

【0119】

melting point:153-154 deg C acetic acid

元素分析値(C ₂₃ H ₁₄ NO ₄ SF ₃ として) C(%) H(%) N(%)				S(%)	F(%)
elemental analysis values (C ₂₃ H ₁₄ NO ₄ SF ₃ doing) C (%) H (%) N (%)				S (%)	F (%)
理論値 60.39	3.08		3.06	7.01	12.46
theoretical value 60.39	3.08		3.06	7.01	12.46
実験値 60.41	3.05		3.07	7.23	12.38
experimental value 60.41	3.05		3.07	7.23	12.38

質量分析値(m/z):456[(M-H)⁺] FAB/Neg

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS 内部標準)
 δ : 6.77-7.61(12H,m), 7.83(1H,s), 8.90(1H,bs)

実施例 13

実施例 12 で得た 5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン 0.2g を 10%-パラジウム炭素 0.1g、メタノール 100ml と共に水素圧下に攪拌した。

反応終了後、パラジウム炭素を濾別し、メタノールを留去した。

mass analysis value (m/z) : 456 ((M-H) ⁺) FAB/Neg

nuclear magnetic resonance spectrum (CD Cl₃, TMS internal standard);de: 6.77 - 7.61 (12 H,m), 7.83 (1 H,s), 8.90 (1 H,bs)

Working Example 13

5 it acquires with Working Example 12 - {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzilidene } thiazolidine-2, 4- dion 0.2g was agitated under 10%with -palladium-carbon 0.1 g, methanol 100 ml hydrogen pressure.

After reaction termination, palladium-carbon was filtered, methanol was removed.

残渣をクロロホルムを溶離液としたカラムクロマトグラフィーに付し、5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 0.1g を得た。

[0120]

融点:resin

residue it attached on column chromatography which designates chloroform as the eluting liquid, 5 - acquired {4 - [3 - (4 - trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } thiazolidine-2, 4- dion 0.1 g.

[0120]

melting point:resin

元素分析値(C23H16NO4 SF3 として) C(%) H(%) N(%)	S(%)		
elemental analysis values (C23H16NO4 SF3 doing) C (%) H (%) N (%)	S (%)		
理論値 60.13 3.51		3.05	6.98
theoretical value 60.13 3.51		3.05	6.98
実験値 59.89 3.43		2.93	6.75
experimental value 59.89 3.43		2.93	6.75

質量分析値(m/z):458[(M-H)⁻] FAB/Negmass analysis value (m/z): 458 { (M-H) <sup>⁻ } FAB/Neg

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS 内部標準)
 δ 3.15(1H,dd), 3.49(1H,dd), 4.52(1H,q),
 6.69-7.34(10H,m), 7.58(2H,d), 8.11(1H,bs)

nuclear magnetic resonance spectrum (CD Cl₃, TMS internal standard);de: 3.15 (1 H,dd), 3.49 (1 H,dd), 4.52 (1 H,q), 6.69 - 7.34 (10 H,m), 7.58 (2 H,d), 8.11(1 H,bs)

実施例 14

Working Example 14

実施例 10-C)で得られた粗ベンジルクロライド体 0.8g をジメチルホルムアミド 15ml に溶解し、イミダゾール 1.44g を加え、90 deg C にて 1 時間攪拌した。

It melted benzyl chloride 0.8g which is acquired with Working Example 10-C) in dimethylformamide 15 ml roughly, 1 hour it agitated with 90 deg C including imidazole 1.44g.

反応終了後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。

After reaction termination, it removed solvent, melted residue in ethylacetate,saturated aqueous sodium bicarbonate solution, washed with water, and saturated saline dried with magnesium sulfate.

溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(97:3)溶出部より、1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]イミダゾール 0.81g(収率 93%)を得た。

After solvent removal, residue which is acquired was refined with the silica gel column chromatography , from chloroform-methanol (97: 3) extracted part, 1 - {4 - [3 - (4 - trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } imidazole 0.81g (yield 93%) was acquired.

[0121]

[0121]

元素分析値(C23H17N2 O2 F3 として) C(%) H(%) N(%)	F(%)		
elemental analysis values (C23H17N2 O2 F3 doing) C (%) H (%) N (%)	F (%)		
理論値	67.31	4.18	6.83
theoretical value	67.31	4.18	6.83

実験値	67. 12	4. 19	6. 72	13. 94
experimental value	67.12	4.19	6.72	13.94

質量分析値(m/z):410(M⁺) GC/MSmass analysis value (m/z): 410 (M⁺) GC/MS核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS 内部標準)nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

δ :5.18(2H,s), 6.74-6.76(1H,m),
 6.80-6.88(2H,m), 6.91(1H,s),
 7.06(2H,d,J=8.55Hz), 7.18(1H,s),
 7.19(2H,d,J=8.54Hz), 7.30(2H,d,J=8.54Hz),
 7.41-7.45(1H,m), 7.72-7.74(2H,m), 7.74(1H,s)

;de: 5.18 (2 H,s), 6.74 - 6.76 (1 H,m), 6.80 - 6.88 (2 H,m),
 6.91 (1 H,s), 7.06 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.18(1 H,s), 7.19 (2 H,d,J=8.54 Hz), 7.30 (2 H,d,J=8.54 Hz), 7.41 - 7.45 (1 H,m), 7.72 - 7.74 (2 H,m), 7.74 (1 H,s)

実施例 12 と同様の方法で以下の実施例 15 の化合物を合成した。

compound of Working Example 15 below was synthesized with method which is similar to Working Example 12.

【0122】

[0122]

実施例 15

Working Example 15

5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジリデン]-1,3-ジアゾリジン-2,4-ジオン

5 - { 4 - [3 - (4 - trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzilidene } - 1 and 3 - diazo lysine-2, 4- dion

原料化合物:4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド

starting material compound: 4- { 3 - (4 - trifluoromethyl phenoxy) phenoxy } benzaldehyde

融点:215-218 deg C

melting point:215-218 deg C

元素分析値(C ₂₃ H ₁₅ N ₂ O ₄ F ₃ として) C(%) H(%) N(%)					F(%)
elemental analysis values (C ₂₃ H ₁₅ N ₂ O ₄ F ₃ doing) C (%) H (%) N (%)					F (%)
理論値	62. 73	3. 43	6. 36	12. 94	
theoretical value	62.73	3.43	6.36	12.94	
実験値	62. 59	3. 44	6. 65	12. 76	
experimental value	62.59	3.44	6.65	12.76	

質量分析値(m/z):440(M⁺) (EI)mass analysis value (m/z): 440 (M⁺) (EI)核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS 内部標準)nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

δ :6.42(1H,s), 6.82(1H,t,J=2.44Hz),
 6.89-6.93(2H,m), 7.07(2H,d,J=8.55Hz),
 7.20(2H,d,J=8.55Hz), 7.45-7.49(1H,m),
 7.66(2H,d,J=8.55Hz), 7.75(2H,d,J=9.15Hz),
 10.50(1H,brs), 11.22(1H,brs)

;de: 6.42 (1 H,s), 6.82 (1 H,t,J=2.44 Hz), 6.89 - 6.93 (2 H,m), 7.07 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.20 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.45 - 7.49(1 H,m), 7.66 (2 H,d,J=8.55 Hz), 7.75 (2 H,d,J=9.15 Hz), 10.50 (1 H,brs), 11.22 (1 H,brs)

実施例 14 と同様の方法で以下の実施例 16 の化合物を合成した。

compound of Working Example 16 below was synthesized with method which is similar to Working Example 14.

【0123】

[0123]

実施例 16

1-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル]イミダゾール

原料化合物:4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)ベンズアルデヒド

質量分析値(m/z):357 [(M+H)⁺]FAB(Pos.)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)

δ : 5.07(2H,s), 5.17(2H,s), 6.52-6.55(1H,m), 6.62-6.64(1H,m), 6.76-6.81(7H,m), 6.90(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.79Hz), 6.99(1H,s), 7.24-7.42(8H,m), 7.75(1H,s)

実施例 17

a) N-トリチルイミダゾール 2.1g のテトラハイドロフラン 60ml 溶液に、氷冷下、n-ブチルリチウム(1.6M ヘキサン溶液)4.06ml を滴下し、室温にて30 分間攪拌した。

反応液を再び氷冷し、4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンズアルデヒド 1.79g のテトラハイドロフラン 15ml 溶液を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。

反応終了後、1N 塩酸水溶液を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。

水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)溶出部より、1-(N-トリチル)イミダゾリル-1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール 1.15g(収率 34%)を得た。

【0124】

b) 1-(N-トリチル)イミダゾリル-1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール 1.05g に 90% 酢酸水溶液 10ml を加え、60 deg C にて 2 時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(19:1)溶出部より、1-イミダゾリル-1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール 1.05g(収率 34%)を得た。

Working Example 16

1 - { 4 - (3 -benzyloxy phenoxy) benzyl } imidazole

starting material compound: 4- (3 -benzyloxy phenoxy) benzaldehyde

mass analysis value (m/z): 357 {(M+H)⁺} FAB (Pos.)

nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

δ :de: 5.07 (2 H,s), 5.17 (2 H,s), 6.52 - 6.55 (1 H,m), 6.62 - 6.64 (1 H,m), 6.76 - 6.81 (7 H,m), 6.90 (1 H,s), 6.98 (2 H,d,J=8.79 Hz), 6.99 (1 H,s), 7.24 - 7.42 (8 H,m), 7.75 (1 H,s)

Working Example 17

In tetrahydrofuran 60 ml solution of a) N- trityl imidazole 2.1g, under ice cooling, n- butyl lithium (1.6 M hexane solution) it dripped 4.06 ml, 30 min agitated with room temperature ,

ice cooling it did reaction mixture again, 4 - dripped tetrahydrofuran 15 ml solution of {3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy } benzaldehyde 1.79g, 2 hours agitated with room temperature .

After reaction termination, including 1 N hydrochloric acid solution, it extracted with diethyl ether .

You washed with water, and saturated saline dried with magnesium sulfate.

After solvent removal, residue which is acquired was refined with the silica gel column chromatography , from hexane-ethylacetate (4: 1) extracted part, 1 - (N- trityl) imidazolyl -1- { 4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] phenyl } methanol 1.15g (yield 34%) was acquired.

【0124】

In b) 1- (N- trityl) imidazolyl -1- { 4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] phenyl } methanol 1.05g 2 hours it agitated with 60 deg C including 90% aqueous acetic acid solution 10 ml.

After reaction termination, it removed solvent, melted residue in ethylacetate, washed with sodium carbonate aqueous solution, water, and saturated saline dried with magnesium sulfate.

solvent after removing, residue which is acquired was refined with silica gel column chromatography , from chloroform-methanol (19: 1) extracted part, 1 -imidazolyl -1- { 4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] phenyl }

シ]フェニル]メタノール 0.54g(収率 81%)を得た。

methanol 0.54g (yield 81%) was acquired.

【0125】

融点:133-136 deg C

【0125】

melting point: 133-136 deg C

元素分析値(C ₂₃ H ₁₇ N ₂ O ₃ F ₃ として) C(%) H(%) N(%)					F(%)
elemental analysis values (C ₂₃ H ₁₇ N ₂ O<SB>3</SB>F ₃ doing) C (%) H (%) N (%)					F (%)
理論値	64.79	4.02	6.57	13.37	
theoretical value	64.79	4.02	6.57	13.37	
実験値	64.12	4.02	6.69	13.08	
experimental value	64.12	4.02	6.69	13.08	

質量分析値(m/z):426(M⁺) (EI)

mass analysis value (m/z): 426 (M⁺) (EI)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)

nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

δ : 5.72(1H,d,J=4.40Hz), 6.14(1H,d,J=4.40Hz),
6.74(1H,t,J=2.44Hz), 6.78(1H,brs),
6.81(1H,dd,J=2.44,8.30Hz),
6.84(1H,dd,J=2.44,8.30Hz), 6.98(1H,brs),
7.03(2H,d,J=8.30Hz), 7.18(2H,d,J=8.79Hz),
7.41(2H,d,J=8.30Hz), 7.42(1H,t,J=8.30Hz),
7.43(2H,d,J=8.79Hz), 11.87(1H,brs)

;de: 5.72 (1 H,d,J=4.40 Hz), 6.14 (1 H,d,J=4.40 Hz), 6.74 (1 H,t,J=2.44 Hz), 6.78 (1 H,brs), 6.81 (1 H,dd,J=2.44,8.30 Hz), 6.84 (1 H,dd,J=2.44,8.30 Hz), 6.98 (1 H,brs), 7.03 (2 H,d,J=8.30 Hz), 7.18 (2 H,d,J=8.79 Hz), 7.41 (2 H,d,J=8.30 Hz), 7.42 (1 H,t,J=8.30 Hz), 7.43 (2 H,d,J=8.79 Hz), 11.87 (1 H,brs)

実施例 18

Working Example 18

実施例 17 で得られた 1-イミダゾリル-1-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]フェニル]メタノール 0.39g のトリフルオロ酢酸 10ml 溶液に、氷冷下、トリエチルシラン 0.213g を加え、45 deg C で 14 時間攪拌した。

1-imidazolyl -1- where it acquires with Working Example 17 in trifluoroacetic acid 10 ml solution of {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] phenyl } methanol 0.39g, 14 hours it agitated with 45 deg C including under ice cooling、 triethyl silane 0.213g.

反応終了後、酢酸エチルを加え、炭酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。

After reaction termination, including ethylacetate, you washed with sodium carbonate aqueous solution、 water, and saturated saline dried with magnesium sulfate.

溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(99:1)溶出部より、2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)フェノキシ]ベンジル]イミダゾール 0.179g(収率 48%)を得た。

solvent after removing, residue which is acquired was refined with silica gel column chromatography , from chloroform-methanol (99: 1) extracted part, 2 - {4 - [3 - (4 -trifluoromethyl phenoxy) phenoxy] benzyl } imidazole 0.179g (yield 48%) was acquired.

【0126】

【0126】

元素分析値 (C₂₁H₁₇N₂O₂F₃として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.31	4.18	6.83
実験値	66.48	4.11	6.70

質量分析値(m/z):410(M⁺) (EI)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)

δ :3.95(2H,s), 6.71-6.73(1H,m),
6.79-6.90(4H,m), 7.01(2H,d,J=8.79Hz),
7.18(2H,d,J=8.79Hz), 7.26(2H,d,J=8.30Hz),
7.41(1H,t,J=8.30Hz), 7.73(2H,d,J=8.79Hz),
11.8(1H,brs)

実施例 19

a) 1,3-ビス(4-ホルミル-2-フルオロフェノキシ)ベンゼン 5.6g のメタノール溶液(60ml)に、ヒドロキシアミン・塩酸塩 3.1g、酢酸ナトリウム 3.9g、水 5ml を加え、12 時間加熱還流する。

室温まで自然放冷し、析出した結晶を濾過する。

さらに、結晶を水(100ml)、エタノール(50ml)にて順次洗浄することにより、1,3-ビス[2-フルオロ-4-(ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]ベンゼン 5.0g を得た。

【0127】

質量分析値(m/z):384(M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)

δ :6.71-6.81(4H,m), 7.13-7.64(8H,m),
11.38(2H,br)

b) 1,3-ビス[2-フルオロ-4-(ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]ベンゼン 5.0g のエタノール溶液(50ml)に、アルゴン雰囲気下、0 deg C にて、ボラン・ピリジン錯体 3.9ml、10% 塩酸 5ml を加え、同温にて 15 分攪拌する。

冷水 20ml を加え 30 分攪拌した後、溶媒で減圧留去する。

残渣に飽和炭酸カリウム水 20ml、クロロホルム 100ml を加え、有機層を分液後、水層をクロロホルム(20ml × 3)で逆抽出する。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、3-フルオロ-4-[3-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]フェノキシ]ベンジルヒドロキシラミン 2.0g の粗生成物を得た。

【0128】

c) 3-フルオロ-4-[3-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]フェノキシ]ベンジルヒドロキ

mass analysis value (m/z): 410 (M⁺) (EI)

nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

;de: 3.95 (2 H,s), 6.71 - 6.73 (1 H,m), 6.79 - 6.90 (4 H,m),
7.01 (2 H,d,J=8.79 Hz), 7.18 (2 H,d,J=8.79 Hz), 7.26(2 H,d,J=8.30 Hz), 7.41 (1 H,t,J=8.30 Hz), 7.73 (2 H,d,J=8.79 Hz), 11.8 (1 H,brs)

Working Example 19

In methanol solution (60 ml) of a) 1, 3- bis (4 -formyl -2- fluorophenoxy) benzene 5.6g, 12 hours heating and refluxing it does including the hydroxylamine * acetate 3.1g, sodium acetate 3.9g, water 5 ml.

natural it cools to room temperature, it filters crystal which wasprecipitated.

Furthermore, 1 and 3 -bis {2 -fluoro-4- (hydroxy imino methyl) phenoxy } benzene 5.0g was acquired crystal thewater (100 ml), by sequential washing with ethanol (50 ml).

【0127】

mass analysis value (m/z): 384 (M⁺)

nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

;de: 6.71 - 6.81 (4 H,m), 7.13 - 7.64 (8 H,m), 11.38 (2 H,br)

In ethanol solution (50 ml) of b) 1, 3- bis {2 -fluoro-4- (hydroxy imino methyl) phenoxy } benzene 5.0g, under argon atmosphere, with 0 deg C,15 min it agitates with same temperature including borane * pyridine complex 3.9 ml, 10% hydrochloric acid 5 ml.

30 min after agitating, vacuum distillation it does with solvent including cold water 20 ml.

In residue organic layer after separating, water layer is extractedeconversely with chloroform (20 ml X 3) including saturation aqueous potassium carbonate 20 ml, chloroform 100 ml.

It adjusted organic layer, after washing with saturated saline, it dried with the anhydrous magnesium sulfate, 3 -fluoro-4- it acquired crude product of (3 - [(2 -fluoro-4- hydroxy imino methyl) phenoxy] phenoxy } benzyl hydroxylamine 2.0g by vacuum distillation doing solvent.

【0128】

To tetrahydrofuran solution (15 ml) of c) 3- fluoro-4- {3 - [(2 -fluoro-4- hydroxy imino methyl) phenoxy }

シルアミン 2.0g のテトラヒドロフラン溶液(15ml)に、アルゴン雰囲気下、0 deg C において、エトキシカルボニルイソシアート 1.34ml を加え 30 分間攪拌する。

次いで、IN 水酸化ナトリウム水溶液 2.8ml を加え、室温にて 2 時間攪拌する。

溶媒を減圧留去した後、残渣に、IN 塩酸 15ml、酢酸エチル 50ml を加え、有機層分液後、水層を酢酸エチル(10ml×3)で逆抽出する。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5)にて精製することにより、1-[(2-フルオロ-4-ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]-3-[(2-フルオロ-4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]ベンゼン 700mg を得た。

【0129】

質量分析値(m/z):456[(M+H)⁺] FAB/Pos

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 4.68(2H,s), 6.69-6.75(3H,m),
7.20-7.27(3H,m), 7.34-7.39(2H,m),
7.46(1H,d,J=8Hz), 7.59(1H,d,J=12Hz),
8.16(1H,s), 11.41(1H,br)

実施例 20

a) 1,3-ビス(3-クロロ-4-ホルミルフェノキシ)ベンゼン 8.0g のメタノール溶液(50ml)に、ヒドロキシアミン・塩酸塩 4.0g、酢酸ナトリウム 5.1g、水 5ml を加え、12 時間加熱還流する。

溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸ナトリウム=2:1)にて精製することにより、1,3-ビス[3-クロロ-4-(ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]ベンゼン 3.7g を得た。

【0130】

質量分析値(m/z):416[(M-H)⁻] FAB/Neg

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS 内部標準)
δ : 6.72-7.05(10H,m), 7.65(2H,m), 8.14(2H,br)

b) 1,3-ビス[3-クロロ-4-(ヒドロキシイミノメチル)フェノキシ]ベンゼン 3.7g のエタノール溶液(50ml)に、アルゴン雰囲気下、0 deg C にて、ボラン・ビ

benzyl hydroxylamine 2.0g, 30 min it agitates under the argon atmosphere, in 0 deg C, including ethoxy carbonyl isocyanate 1.34 ml.

Next, 2 hours it agitates with room temperature including 1 Nsodium hydroxide water solution2.8 ml.

vacuum distillation after doing solvent, in residue, after organic layer separating, the water layer is extracted conversely with ethylacetate (10 ml X 3) including 1 Nhydrochloric acid 15 ml, ethylacetate 50 ml.

It adjusts organic layer, after washing with saturated saline, it dries with the anhydrous magnesium sulfate, vacuum distillation does solvent.

1 - {(2 -fluoro-4- hydroxy imino methyl) phenoxy } - 3 - {2 -fluoro-4- [(3 and 5 -di oxo-1,2, 4- oxa diazo lysine -2- yl) methyl] phenoxy } benzene 700 mg was acquired by refining residue which itacquires with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=95:5).

【0129】

mass analysis value (m/z) : 456 {(M+H) ⁺} FAB/Pos
nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

;de: 4.68 (2 H,s), 6.69 - 6.75 (3 H,m), 7.20 - 7.27 (3 H,m), 7.34 - 7.39 (2 H,m), 7.46 (1 H,d,J=8 Hz),7.59 (1 H,d,J=12 Hz), 8.16 (1 H,s), 11.41 (1 H,br)

Working Example 2 0

In methanol solution (50 ml) of a) 1, 3- bis (3 -chloro-4- formyl phenoxy) benzene 8.0g, 12 hours heating and refluxing it does including the hydroxylamine * acetate 4.0g, sodium acetate 5.1g, water 5 ml.

vacuum distillation doing solvent, 1 and 3 -bis it acquired {3 -chloro-4- (hydroxy imino methyl) phenoxy } benzene 3.7g byrefining residue which it acquires, with silica gel column chromatography (hexane: sodium acetate=2:1).

【0130】

mass analysis value (m/z) : 416 {(M-H) ⁻} FAB/Neg
nuclear magnetic resonance spectrum (CD Cl₃, TMS internal standard);de: 6.72 - 7.05 (10 H,m), 7.65 (2 H,m), 8.14 (2 H,br)

In ethanol solution (50 ml) of b) 1, 3- bis {3 -chloro-4- (hydroxy imino methyl) phenoxy } benzene 3.7g, under argon atmosphere, with 0 deg C,4 hours it agitates with same

リジン錯体 2.7ml、10%塩酸 5ml を加え、同温にて 4 時間攪拌する。

冷水 20ml を加え 30 分攪拌した後、溶媒を減圧留去する。

残渣に飽和炭酸カリウム水 20ml、クロロホルム 100ml を加え、有機層を分液後、水層をクロロホルム(20ml×3)で逆抽出する。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、2-クロロ-4-[3-[(4-アミノメチル-3-クロロ)フェノキシ]フェノキシ]ベンジルヒドロキシアミン 2.5g の粗生成物を得た。

【0131】

c) 2-クロロ-4-[3-[(4-アミノメチル-3-クロロ)フェノキシ]フェノキシ]ベンジルヒドロキシアミン 2.5g のテトラヒドロフラン溶液(30ml)に、アルゴン雰囲気下、0 deg C において、エトキシカルボニルイソシアート 1.5ml を加え 30 分間攪拌する。

さらに、1N 水酸化ナトリウム水溶液 2.4ml を加え、室温にて 2 時間攪拌する。

溶媒を減圧留去した後、残渣に、1N 塩酸 10ml、クロロホルム 50ml を加え、有機層を分液後、水層をクロロホルム(10ml×3)で逆抽出する。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィー(クロロホルム:メタノール=96:4)にて精製することにより、1-[2-クロロ-4-[3-クロロ-4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル]フェノキシ]フェノキシ]ベンジル]-3-エトキシカルボニルウレア 1.4g を得た。

【0132】

質量分析値(m/z):588[(M-H)⁻] FAB/Neg

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆,TMS 内部標準)

δ : 1.19(3H,t,J=7Hz), 4.11(2H,q,J=7Hz), 4.81(2H,s), 5.17(2H,s), 6.81(1H,m), 6.88(2H,m), 7.06-7.09(2H,m), 7.22(2H,m), 7.44(1H,d,J=8Hz), 7.46(1H,d,J=8Hz), 7.49(1H,d,J=8Hz), 7.56(1H,d,J=8Hz)以下、表 1~2 に上記参考例により得られた化合物の化学構造式及び理化学的性状を、表 3~6 に上記実施例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

temperature including borane * pyridine complex 2.7 ml, 10% hydrochloric acid 5 ml.

30 min after agitating, solvent vacuum distillation is done including the cold water 20 ml.

In residue organic layer after separating, water layer is extracted conversely with chloroform (20 ml X 3) including saturation aqueous potassium carbonate 20 ml, chloroform 100 ml.

It adjusted organic layer, after washing with saturated saline, it dried with the anhydrous magnesium sulfate, 2-chloro-4- it acquired crude product of {3 - [(4-aminomethyl-3-chloro) phenoxy] phenoxy} benzyl hydroxylamine 2.5g by vacuum distillation doing solvent.

【0131】

To tetrahydrofuran solution (30 ml) of c) 2-chloro-4-{3-[(4-aminomethyl-3-chloro) phenoxy] phenoxy} benzyl hydroxylamine 2.5g, 30 min it agitates under the argon atmosphere, in 0 deg C, including ethoxy carbonyl isocyanate 1.5 ml.

Furthermore, 2 hours it agitates with room temperature including 1N sodium hydroxide water solution 2.4 ml.

vacuum distillation after doing solvent, in residue, organic layer after the separating, water layer is extracted conversely with chloroform (10 ml X 3) including 1N hydrochloric acid 10 ml, chloroform 50 ml.

It adjusts organic layer, after washing with saturated saline, it dries with the anhydrous magnesium sulfate, vacuum distillation does solvent.

1-[2-chloro-4-[3-[3-chloro-4-[(3 and 5-dioxo-1,2,4-oxa diazo lysine-2-yl)methyl]phenoxy]phenoxy]benzyl]-3-ethoxy carbonyl urea 1.4g were acquired by refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=96:4).

【0132】

mass analysis value (m/z): 588 {(M-H)⁻} FAB/Neg

nuclear magnetic resonance spectrum (DMSO-d₆, TMS internal standard)

The;de: 1.19 (3H,t,J=7 Hz), 4.11 (2H,q,J=7 Hz), 4.81 (2H,s), 5.17 (2H,s), 6.81 (1H,m), 6.88 (2H,m), 7.06-7.09 (2H,m), 7.22 (2H,m), 7.44 (1H,d,J=8 Hz), 7.46 (1H,d,J=8 Hz), 7.49 (1H,d,J=8 Hz), 7.56 (1H,d,J=8 Hz) or less, the chemical structure formula and physicochemical properties of compound which is acquired with the above-mentioned Reference Example, chemical structure formula of compound which is acquired with the above-mentioned Working Example

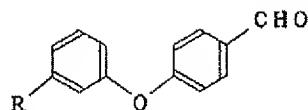
raising up is inscribed to Table 3~6 in the Table 1~2, る。

[0133]

[0133]

【表 1】

[Table 1]



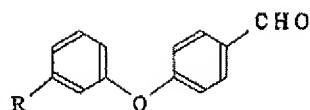
参考例 番号	R -	理 化 学 的 性 状
2		質量分析値(m/z): 290(M ⁺) 核磁気共鳴スペクトル(CDCl ₃) δ : 6.73-6.74(1H, m), 6.78-6.81(1H, m), 6.83-6.86(1H, m), 7.03-7.15(5H, m), 7.31-7.38(3H, m), 7.85(2H, d), 9.92(1H, s)
3		質量分析値(m/z): 320(M ⁺) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d ₆) δ : 4.48(2H, d, J=5.49Hz), 5.16(1H, t, J=5.49Hz), 6.73(1H, t, J=2.45Hz), 6.82-6.90(2H, m), 7.05(2H, d, J=8.54Hz), 7.17(2H, d, J=8.55Hz), 7.35(2H, d, J=8.55Hz), 7.42-7.47(1H, m), 7.93(2H, d, J=8.54Hz), 9.93(1H, s)
4		質量分析値(m/z): 336(MH ⁺) 核磁気共鳴スペクトル(CDCl ₃) δ : 6.81-7.17(7H, m), 7.36-7.54(1H, m), 7.88(2H, d), 8.29(2H, d), 9.95(1H, s)
5		質量分析値(m/z): 348(M ⁺) 核磁気共鳴スペクトル(CDCl ₃) δ : 3.90(3H, s), 6.79-6.80(1H, m), 6.88-6.92(2H, m), 7.03(2H, d), 7.10(2H, d), 7.40(1H, t), 7.86(2H, d), 8.03(2H, d), 9.94(1H, s)

[0134]

[0134]

【表 2】

[Table 2]



参考例 番号	R -	理 化 学 的 性 状
6		質量分析値(m/z): 304(M ⁺) GC/MS 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d ₆) ¹ H-NMR δ : 5.12(2H, s), 6.89-6.73(1H, m), 6.80-6.83(1H, m), 6.90-6.94(1H, m), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.30-7.90(6H, m), 7.92(2H, d, J=8.54Hz), 9.93(1H, s)
7		質量分析値(m/z): 372(M ⁺) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d ₆) δ : 5.25(2H, s), 6.72-6.75(1H, m), 6.81-6.84(1H, m), 6.91-6.96(1H, m), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.36-7.41(1H, m), 7.66(2H, d, J=7.94Hz), 7.75(2H, d, J=7.94Hz), 7.91(2H, d, J=8.54Hz), 9.93(1H, s)
8		質量分析値(m/z): 304(M ⁺) 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d ₆) δ : 2.29(3H, s), 6.70-6.71(1H, m), 6.80-6.87(2H, m), 6.98(2H, d, J=8.54Hz), 7.16(2H, d, J=8.54Hz), 7.21(2H, d, J=8.54Hz), 7.41-7.45(1H, m), 7.92(2H, d, J=8.54Hz), 9.93(1H, s)

【0135】

[0135]

【表 3】

[Table 3]

[0136]

[0136]

〔表4〕

[Table 4]

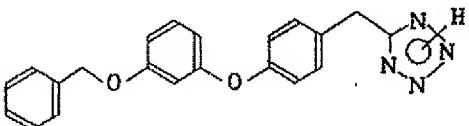
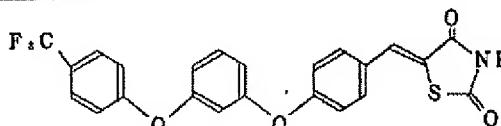
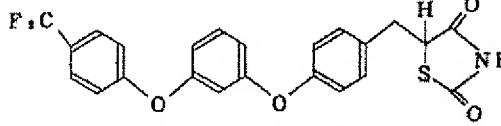
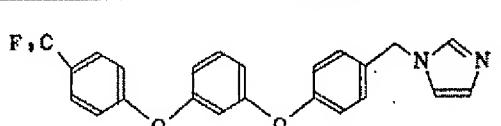
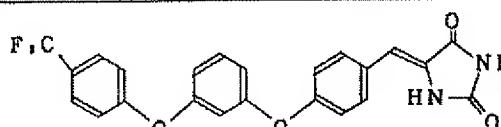
実施例 番号	化 学 構 造 式
6	
7	
8	
9	
10	

【0137】

[0137]

【表 5】

[Table 5]

実施例 番号	化 学 構 造 式
1 1	
1 2	
1 3	
1 4	
1 5	

[0138]

[0138]

【表 6】

[Table 6]

